
**Науково-практична конференція УТТРО
«Актуальні питання комбінованих методів
лікування в онкології»**

10-11 жовтня 2006 р.,

Одеса

**USTRO Scientific Practical Conference
“Urgent issues of multimodality treatment
in oncology”**

October 10-11, 2006

Odesa

Матеріали конференції
Proceedings of the Conference

Г.В. Бондар, Ю.В. Думанський,
Н.Г. Семікоз, О.Ю. Попович,
В.В. Комендант, Н.Ю. Лисовська,
Д.О. Шкарбун

*Донецький державний медичний університет
ім. М. Горького,*

Донецький обласний протипухлинний центр

Шляхи розвитку променевої терапії в онкології України **Ways of radiation therapy development in Ukrainian oncology**

Злоякісні новоутвори є однією з найнебезпечніших медико-біологічних і соціально-економічних проблем. Захворюваність і смертність від раку постійно зростають у зв'язку з несприятливою екологічною ситуацією та значним старінням населення. Протягом життя кожна п'ята жінка та кожен третій-четвертий чоловік може захворіти на рак, що є причиною понад 15 % усіх летальних випадків і поступається за цим показником лише серцево-судинним захворюванням. Понад 45 % померлих від раку — особи працездатного віку.

Радіологія

Нові наукові дані в експериментальній і клінічній радіобіології, а також у питаннях патогенезу і біології онкологічної патології зумовили підвищення ролі й ефективності променевої терапії (ПТ) хворих на злоякісні новоутвори як у комплексному і комбінованому, так і в симптоматичному лікуванні онкологічних хворих. У зв'язку з цим в усіх країнах значно розширилися можливості застосування ПТ для радикального і паліативного лікування.

На жаль, на сьогодні ПТ в Україні дуже поступається розвиненим країнам в основному за двома показниками — за технічним і кадровим забезпеченням. Технічне оснащення в Україні в усіх онкологічних закладах значно відстає від світового рівня. І ця дистанція не тільки не скорочується, а збільшується. Наявні гамма-апарати вже морально і фізично застаріли і не відповідають сучасним вимогам. Незважаючи на те, що число гамма-терапевтичних апаратів збільшилося до 117, відсутність симуляторів і застарілі клінічні дозиметри в принципі виключають можливість гарантії якості ПТ.

Більше половини закладів не мають медичних фізиків, а ті, хто працює, — фахівці низького рівня кваліфікації. За міжнародними ж критеріями без кваліфікованого медичного фізика променеву терапію проводити взагалі не можна.

Низький рівень технічного оснащення ПТ в Україні не дозволяє на даний момент забезпечити якісне променеве лікування, не відповідає вимогам радіаційної безпеки пацієнтів і персоналу та вимогам екології.

Метою концепції є підвищення ефективності служби сучасної ПТ на рівень європейських та світових стандартів в усіх регіонах країни на базі оснащення ра-

діаційної техніки останнього покоління та підготовки кадрів, розробки стандартів ПТ.

Завдання

1. Радикальна технічна модернізація відділень ПТ.
 2. Поетапне системне і комплексне оснащення радіотерапевтичних відділень, підготовка кадрів, організація технологічного процесу, сервісу, радіаційної безпеки, гарантій якості.
 3. Створення на базі існуючих відділень ПТ мережі сучасних радіотерапевтичних комплексів різного рівня, зокрема: 3–4 великих центрів радіаційної онкології (потужністю 6–8 і більше дистанційних опромінювачів); поступова модернізація радіологічних відділень сучасними дистанційними установками.
 4. Першочергове оснащення відділень ПТ апаратури для топометрії, планування і дозиметрії, а також пристроями для гарантії якості опромінення.
 5. Модернізація радіологічних відділень на кожному 3-річному етапі.
 6. Впровадження й удосконалення контактної (внутріпорожнинної і внутрітканинної) техніки і технології ПТ.
 7. Забезпечення ПТ адекватною діагностичною підтримкою.
 8. Комп'ютеризація й інформатизація технологій ПТ.
 9. Забезпечення відділень ПТ кваліфікованими медичними фізиками, сервіс-інженерами.
 10. Проведення наукових досліджень з найактуальніших проблем ПТ.
 11. Розвиток міжнародного співробітництва з метою доведення рівня науково-практичних робіт до міжнародних вимог і залучення для цього коштів зарубіжних організацій.
- Необхідне поступове переоснащення відділень ПТ сучасним обладнанням. При оснащенні має бути включений весь необхідний для реалізації сучасної технології лікування набір апаратури, а саме:
1. Опромінювачі (дистанційні гамма-апарати, рентгенівські, прискорювачі низьковольтні і високовольтні, апарати для брахітерапії).
 2. Діагностичне обладнання (КТ, МРТ, радіодіагностична гамма-камера, рентгенодіагностична й ультразвукова апаратура).
 3. Топометрична апаратура (симулятор).
 4. Дозиметрична апаратура:
 - аналізatori дозного поля;
 - для вимірювання дози в опорних точках;
 - для контролю на пацієнтах;
 - для контролю радіаційної безпеки.
 5. Сервісне обслуговування.
 6. Інформаційно-комунікаційна комп'ютерна система.
 7. Аксесуари, які фіксують, для забезпечення гарантії якості.
 8. Допоміжна апаратура (для гіпертермії, гіпоксії, лазерної терапії).
- Можлива одночасна або поетапна реалізація оснащення.

Базовий склад

радіотерапевтичного комплексу

Мінімальний базовий набір апаратного оснащення радіологічного відділення мусить включати:

1. Радіотерапевтичні апарати:
 - а) прискорювач високоенергетичний (ВЕ) (15–25 МеВ);
 - б) прискорювач низькоенергетичний (НЕ) (4–6 МеВ);
 - в) гамма-апарат ^{60}Co ;
 - г) близькофокусний рентгенотерапевтичний апарат;
 - д) апарат для брахітерапії.
2. Рентгенівський симулятор.
3. Набір дозиметричної апаратури.
4. Систему дозиметричного планування.
5. Фіксуєчі пристрої.

Для реалізації і розширення додаткових можливостей ПТ відповідно комплекс розширюється.

Підготовка кадрів

1. Офіційне введення в номенклатуру медичних дисциплін фахівця радіаційного онколога. Після затвердження даної спеціальності ввести посаду головного радіаційного онколога при МОЗ України.

Первинна підготовка лікаря-променевого терапевта повинна здійснюватись на кафедрах онкології медичних вузів або ФПО, клінічною базою яких можуть бути тільки спеціалізовані лікувальні заклади онкологічного профілю.

2. Узаконити юридичний статус спеціальності медична фізика. Організувати підготовку фахівців з такої спеціальності на базі провідних вузів країни.

3. Робота з головними позаштатними фахівцями обласних (міських) управлінь охорони здоров'я (наради, школи-семінари, аналіз діяльності служби, обговорення планів тощо).

4. Удосконалення системи атестації фахівців-радіологів. Впровадження диференційованих атестаційних програм для здобуття II, I та вищої атестаційної категорій. Розробка атестаційних програм для фахівців з радіаційної безпеки середнього медичного персоналу відділень рентгенодіагностики, УЗД, КТ, МРТ, радіонуклідної діагностики, радіологічних відділень.

5. Надання фахової та правової допомоги співробітникам галузі.

Фінансове забезпечення

Фінансування програми здійснюватиметься відповідно до законодавства за рахунок коштів державного та місцевих бюджетів, а також зацікавлених суб'єктів підприємницької діяльності усіх форм власності, громадських та міжнародних організацій, інших джерел, не заборонених законодавством.

Наукові дослідження

1. Визначення пріоритетних напрямків розвитку ПТ через співробітництво з ученою радою МОЗ України, РПК, ВАК України.

2. Проведення науково-практичних конференцій, семінарів, конгресів спільно з фахівцями-онкологами, хемотерапевтами і радіологами-діагностами.

3. Участь у міжнародних програмах.

4. Створення консультативного інтернет-центру.

5. Співробітництво з МАГАТЕ, НКРЗ України. Проведення в Україні шкіл-семінарів з їх участю.

6. Забезпечення надходження інформації про сучасні досягнення світової ПТ через профільні журнали.

7. Сприяння та активна участь у роботі Асоціації радіологів України та громадських об'єднань, які входять до її складу, й у роботі Європейської асоціації і асоціації радіологів Північної Америки.

Онкохірургія

Хірургічний метод на сьогодні є основним у лікуванні більшості найпоширеніших онкозахворювань, який забезпечує радикалізм, повне вилікування або реальне продовження життя хворих, повноцінну медичну і соціальну реабілітацію, відновлення працездатності. Результати лікування хворих і тривалість їх життя значною мірою, якщо не повністю, залежать, насамперед, від ефективності хірургічного лікування.

Треба відзначити, що стану і технічному оснащенню онкохірургічних підрозділів усіх профілів за останні роки не приділялося належної уваги, наслідком чого стало серйозне зниження рівня спеціалізованої онкодології, порівняно зі світовими стандартами, незважаючи на загальновізані досягнення вітчизняної онкохірургії у ряді пріоритетних напрямків онкології. Більшість онкохірургічних і реанімаційних відділень та операційних блоків розташовані у приміщеннях (які не відповідають сучасним санітарним нормам), побудованих за застарілими проектами, позбавлених систем кондиціонування, очищення повітря, централізованих систем вакууму і відеоконтролю. Операційні і реанімаційні блоки не оснащені належною мірою наркозно-дихальною апаратурою, системами моніторингу стану хворих, засобами транспортування пацієнтів, сучасними функціональними ліжками, інфузійними системами, газоаналізаторами та автоматизованими лабораторними комплексами.

У практиці вітчизняної онкохірургії досі використовують інструментарій та апаратуру ще радянського виробництва, моральна і технічна зношеність яких перевищує 80 %, а також застарілі зразки імпортного обладнання, одержані за програмою гуманітарної допомоги. Практично не вирішені питання впровадження сучасних методів стерилізації інструментів та операційної білизни, застосування одноразових операційних комплектів та інструментарію.

Зовсім не реалізованим виявилось і передбачене державною програмою «Онкологія» завдання поліпшення матеріально-технічної бази закладів онкослужби, причиною чого, ймовірно, послужило невинувдане і нераціональне використання більшої частини виділених коштів для придбання хемопрепаратів.

Сучасні вимоги до оснащення хірургічних відділень та операційних блоків передбачають наявність:

наркозно-дихальної апаратури;

систем моніторингу;

систем стерилізації білизни та інструментарію;

автоматизованих лабораторних комплексів;
операційних і автономних освітлювачів, індивідуальних освітлювальних і бінокулярних приладів;
автоматичних операційних столів;
ендоскопічної і відеоендоскопічної техніки для виконання ендоскопічних операцій та лікувально-діагностичних маніпуляцій;
пересувних рентгенівських апаратів та апаратів для інтраопераційної сонографії;
апаратів для вакуум-аспірації і підтримання розрідження в порожнинах;
апаратів для лазерної та електрокоагуляції тканин і з'єднування тканин методом біологічного зварювання;
плазмових і ультразвукових скальпелів;
зшивальних апаратів;
сучасного хірургічного інструментарію.

Виходячи з реальної оцінки ефективності і перспектив розвитку онкохірургії, вважаємо необхідним і тактично обґрунтованим першочергове фінансування програми реконструкції і технічного переоснащення закладів онкодопомоги сучасною лікувальною апаратурою, що дозволить у найближчі 7–10 років забезпечити сучасний рівень надання спеціалізованої онкодопомоги населенню України. Пріоритетними напрямками наукових досліджень у цій галузі треба, на нашу думку, вважати розвиток методів реконструктивно-відновної і пластичної хірургії, малоінвазивної та ендоскопічної хірургії.

Хемотерапія

Хемотерапія (ХТ) — розповсюджений метод лікування онкологічних хворих, однак кількість пухлинних захворювань, при яких ХТ веде довилікування, невелика. Повневилікування за допомогою хемотерапевтичних препаратів можливе при хоріонкарциномі, семіномі, пухлинах кровотворної тканини (лімфогранулематоз, лімфосаркоми, зокрема пухлина Беркітта, гострий лейкоз). Для цих локалізацій пухлин ХТ є основним методом лікування, однак ці новоутвори складають не більше 3 % у структурі захворюваності. При більшості ж інших солідних пухлин ХТ є допоміжним методом, складовою комплексного лікування. Однак для великої кількості онкологічних хворих ХТ — єдиний метод спеціального лікування, що дає можливість продовжити життя.

Наявні хемотерапевтичні стаціонари, на жаль, практично не мають необхідного спеціального устаткування (інфузомати, боксовані палати) і засобів захисту пацієнта (охолоджуючі шоломи для профілактики алопеції) і персоналу від шкідливого впливу хемотерапевтичних відділень, передбачені інструкцією (спеціальні печі, які забезпечують температуру до 1000 °С та утилізацію продуктів спалювання, що виключає забруднення навколишнього середовища).

Низька ефективність ХТ пов'язана, з одного боку, з іще не вирішеними проблемами лікарської резистентності, адекватної доставки хемотерапевтичних препаратів у пухлин-

ну тканину і, з іншого боку, такими соціальними проблемами, як висока вартість уперше синтезованих препаратів та заваженість онкопатології.

Заходами для зниження собівартості хемотерапевтичного лікування є:

використання якісних генеричних препаратів;
орієнтація на закупівлю хемотерапевтичних препаратів вітчизняного виробництва;
застосування внутріартеріального та ендолімфатичного шляхів введення хемотерапевтичних препаратів.

Ендолімфатичний шлях введення хемотерапевтичних препаратів, крім вираженого клінічного ефекту, дозволяє знизити кількість і ступінь вираження найбільш небезпечних для життя пацієнта ускладнень ХТ, а саме — гематологічної, неврологічної і гастроентерологічної токсичності. Внутріартеріальний шлях введення хемотерапевтичних препаратів дозволяє знизити їх курсову дозу, що, втім, не знижує ефективності лікування. Цей факт пояснює економічний привілей методу.

Наприклад, у хворих на рак грудної залози (РГЗ) ХТ посідає важливе місце в проведенні комплексного лікування. Стандартна схема лікування — СМФ (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил). Вартість 1 курсу — до 250 гривень. Застосування антрациклінутримуючих схем ХТ (АС, ФАС та ін.) дещо збільшує вартість препаратів. Кількість проведених курсів — від 3 до 6. Застосування ж сучасних цитостатиків для лікування РГЗ, таких як кселода (вартість курсу лікування 2500–2800 гривень), таксотер (вартість — близько 6000–7000 гривень), навельбін (2000–2500 гривень) при їх високій ефективності обмежене через високу вартість ліків. Необхідно також зважати на те, що хворий має розраховувати на проведення мінімум трьох курсів лікування. Величезну роль у лікуванні РГЗ відіграє гормональна терапія, яку проводять залежно від віку хворої і рівня гормональних рецепторів у пухлині. Лікування проводять довготерміново, роками. Препарати різноманітні: від тамоксифену (вартість 1 упаковки таблеток на 1 місяць лікування до 40–50 гривень) до фемари й аромасину (ціна 1 упаковки 1000–1300 гривень). Таким чином, гормонотерапія фемарою протягом року хворий обходиться в 12000–15000 гривень.

У хворих на рак яєчників проведення ХТ показане при будь-якій стадії захворювання. Основна схема для лікування раку яєчників — це карбоплатина + циклофосфан (чи цисплатина + циклофосфан). Вартість препаратів на один курс лікування — 150–600 гривень. Кількість проведених курсів від 2–3 до 6–8, залежно від поширеності процесу. Препарати можна вводити ендолімфатично, що підвищує ефективність лікування. Останніми роками першою лінією лікування раку яєчників є схема: паклітаксел (або доцетаксел) + карбоплатина. Залежно від фірми-виробника, вартість курсу лікування складає 4500–8000 гривень. Так само, як препарат другої лінії, застосовують гемзар (до 6000 гривень на курс лікування), навельбін (до 2000 гривень), іфосфамід (1000–1500 гривень).

Як перші, так і сучасні хемопрепарати є отруйними речовинами, які не поліпшують екологічної ситуації. Вони можуть реально допомогти хворому, вилікуюючи його чи продовжуючи йому життя, але є шкідливим професійним фактором для співробітників відділень хемотерапії.

У результаті бурхливого розвитку молекулярної біології виявлені генетичні маркери пухлинної прогресії, моніторинг яких необхідний для правильного формування тактики лікування онкологічного хворого. Отже, необхідне сучасне устаткування лабораторій онкологічних центрів.

Пухлинна хвороба характеризується присутністю ДНК пухлинної природи практично в усіх біологічних рідинах пацієнта, кількість яких збільшується під впливом спеціального лікування, включаючи променеви і ХТ. Наявність у сироватці крові пухлинної ДНК зумовлює інтоксикаційний синдром в онкохворого, що диктує необхідність проведення реабілітації пацієнтів після спеціального лікування, яке полягає в дезінтоксикаційній терапії, роботі спеціалізованих відділень реабілітації.

Інтенсивна терапія і паліативна допомога

Розвиток онкохірургії немислимий без удосконалення служби анестезіології й інтенсивної терапії. Для ефективного періопераційного ведення хворого відділення анестезіології й інтенсивної терапії повинно мати сучасну наркозно-дихальну апаратуру, системи спільного моніторингу життєво важливих функцій організму з виведенням інформації на центральний блок, капнографи, пульсоксиметри, вакуум-аспіратори, фіброоптичні ларингоскопи, а також апаратуру для здійснення еферентних методів детоксикації: центрифугу для гравітаційного плазмаферезу та екстракорпоральної фармакотерапії, апаратуру для фільтраційного мембранного плазмаферезу, екстракорпорального ультрафіолетового опромінення крові, внутрішньої лазеротерапії. Необхідно розширити можливості лабораторної діагностики в періопераційному періоді за рахунок придбання газоаналізаторів, мікролабораторних систем експрес-діагностики й устаткування для мікробіологічного моніторингу.

Крім того, лікар-анестезіолог-інтенсivist мусить брати участь не тільки в забезпеченні періопераційного етапу ведення онкохворого, але й забезпечувати безпеку комплексного лікування на всіх його етапах, зокрема, на етапах хемопроменевої терапії (ХПТ). З метою лікування токсичних ускладнень ХПТ та профілактики їх виникнення, слід активно використовувати методи еферентної терапії. Оскільки найчастішими ускладненнями при проведенні протипухлинної ХТ є гематотоксичні, важливо, щоб анестезіолог великого протипухлинного центру мав можливість здійснювати повний обсяг гемопоетичної підтримки, включаючи трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин. Для цього необхідна наявність проточного цитометра (лазерного сортера), сепаратора клітин крові і програмного заморожувача, а також додаткових штатних одиниць.

Сучасний розвиток онкології неможливий без організації відділень реабілітації, паліативної допомоги і лікування хронічного больового синдрому.

Хронічний біль супроводжує практично всі розповсюджені форми злоякісних пухлин; 70–87 % хворих з генералізацією процесу зазнають болю — від помірного до сильного. Таким чином, лікування хронічного больового синдрому — важлива складова загальної реабілітаційної стратегії, яка дозволяє поліпшити якість життя онкохворого, коли спеціальне лікування вичерпало свої можливості. Для багатьох хворих адекватна протибольова терапія є єдиною реальною медичною допомогою. Традиційне призначення опіоїдів часто не забезпечує належного ефекту, викликає звикання, супроводжується побічними ефектами й ускладненнями. Необхідне активне включення до програми контролю болю регіонарних методів анальгезії, у першу чергу — продовженої епідуральної анальгезії, перевагами якої є висока ефективність, економічність, безпека, відсутність толерантності та звикання. Організація відділень лікування і контролю болю, здійснюваного анестезіологами, дозволить поєднувати системні і регіонарні методи анальгезії й успішно вирішувати поставлені завдання як у стаціонарних, так і в амбулаторних умовах (зокрема, в реабілітаційних центрах), а також забезпечувати можливість надання допомоги нетранспортабельним хворим за місцем проживання.

З метою забезпечення роботи відділення контролю болю необхідне спеціалізоване приміщення, дозатори лікарських препаратів і витратних матеріалів, дихальна апаратура, пульсоксиметр, дефібрилятор, електрокардіограф, монітор, який контролює стан гемодинаміки, додаткові штатні одиниці.

Крім хірургічних проблем реабілітації онкохворих (виконання органозберігальних, реконструктивних, пластичних операцій), існують загальносоматичні аспекти реабілітаційного лікування. До них належать протиметастатична профілактика, лікування супутніх захворювань, органних дисфункцій, зумовлених основним захворюванням і протипухлинним лікуванням, боротьба з хронічним болем, інтоксикацією, метаболічними розладами, що у значній кількості випадків є безпосередньою причиною смерті хворих. Перелічені позиції є не тільки надзвичайно актуальними, але й практично нерозв'язними в межах сучасної системи надання допомоги онкологічним пацієнтам, оскільки онкологічні стаціонари не мають ні засобів, ні устаткування, ні ліжкового фонду для їх вирішення. Це вимагає створення в структурі протипухлинних закладів центрів або відділень реабілітації.

Провідними напрямками діяльності таких центрів мають бути: адекватна анальгезія, еферентна терапія, активна метаболічна терапія, імунотерапія, корекція супутніх органних дисфункцій, підготовка хворих до подальшого протипухлинного лікування.

Як резюме до викладеного слід відзначити таке.

1. Належить привести у відповідність до наказу МОЗ України від 23 лютого 2000 року № 33 штатний розклад онкологічних диспансерів.

2. При плануванні витрат бюджетних коштів за державною програмою «Онкологія» необхідно виходити з доцільності першочергового фінансування технічного переоснащення закладів онкослужби, в тому числі радіологічних, лікувально-діагностичним обладнанням, оскільки це, на відміну від хемотерапії, дає реальну можливість підвищити рівень надання онкодопомоги у перспективі на 10–15 років.

3. Для підвищення ефективності діяльності радіологічної служби ввести до номенклатури спеціальність лікаря «медичний фізик». Навчання з даної спеціальності здійснюють у вузах післядипломної освіти.

4. Передбачити навчання середнього медичного персоналу, що працює у відділеннях ПТ.

5. Доукомплектувати одержане за програмою «Онкологія» радіологічне обладнання (Терагамм, Тераatron) необхідними планувальними системами відповідно до міжнародних стандартів.

6. Радіологічні заклади мають бути фінансовані та оснащені радіологічною апаратурою (лінійні прискорювачі, апарати для брахітерапії, апарати для телегамматерапії) за рахунок засобів державного і місцевого бюджетів. Це дозволить надавати висококваліфіковану медичну допомогу онкологічним хворим протягом 10–15 років. Оснащення сучасною апаратурою доцільно починати в 7 міжрегіональних онкологічних центрах, визначених на парламентських слуханнях у Верховній Раді 17 березня 2004 року.

7. Передбачити 40% збільшення фінансування при закупівлі обладнання для будівництва і/або реконструкції радіологічних приміщень.

8. Вчасно фінансувати заміну радіоактивних джерел у кобальтових установках (один раз на п'ять років).

9. Необхідно негайно розробити та фінансувати довготермінову державну програму реконструкції та технічного оснащення онкохірургічних відділень, операційних блоків та відділень інтенсивної терапії. Це дасть можливість значно поліпшити рівень спеціалізованої онкохірургічної допомоги хворим у перспективі на 8–10 років.

10. Треба створити державну систему надання паліативної медичної допомоги, розгорнути мережу відділень і кабінетів паліативної допомоги та лікування хронічного больового синдрому. Ввести до програми вищої медичної освіти курс паліативної медичної допомоги.

11. Для підвищення ефективності надання хемотерапевтичної допомоги у зв'язку з тим, що постійно змінюється спектр хемопрепаратів, які застосовуються, структура захворюваності, схеми і шляхи введення хемопрепаратів, першочерговим і раціональним є цільове виділення коштів на придбання хемопрепаратів у галузі, де мають проводитися тендери із закупівлі необхідних лікарських і хемотерапевтичних засобів. Фактичні видатки на хемопрепарати в Донецькій області за 2004 рік склали приблизно 8 млн гривень. Отже, для хворих України потрібно близько 80 млн гривень.

12. Ввести графу для фінансування придбання засобів захисту пацієнта, персоналу відділень та навколишнього середовища від шкідливого впливу хемопрепаратів (обладнання для утилізації хемотерапевтичних відходів та спецобладнання хемотерапевтичних відділень: витяжні шафи, вентиляційні системи, системи стерилізації повітря, боксові палати тощо).

Д.С. Мечев, М.В. Крушинський,
Н.І. Полякова, С.С. Замятін

Київська міська онкологічна лікарня,

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

Досвід багаторічного успішного лікування хворої з множинними метастазами раку грудної залози в кістки (майстер-клас)

The experience of many-year successful treatment of a patient with multiple bone metastases of the breast cancer

У структурі онкологічної захворюваності висока питома вага припадає на нозологічні форми, що часто супроводжуються множинними метастазами в кістки. Так, наприклад, у США від онкологічних захворювань щороку помирають майже 700 тис. людей і близько 500 тис. з них мають метастази в кістки. Незважаючи на те, що довготривалий прогноз у таких хворих є несприятливим, значна частина пацієнтів може жити протягом декількох років за умови адекватно дібраних схем паліативного та симптоматичного лікування. Основним завданням таких схем є зменшення інтенсивності больового синдрому, профілактика розвитку патологічних переломів, підвищення рухливості та функціональної активності, збільшення тривалості і покращення якості життя хворих. Усього цього можна досягти за умови використання сучасних високоефективних фармакологічних засобів, які б гармонічно підтримували («supportive care») позитивні властивості хемопроменевої терапії.

Починаючи з 2000 р., кафедрою радіології КМАПО ім. П.Л. Шупика на базі Київської міської онкологічної лікарні проводиться дослідження в цьому напрямку: проліковано понад 300 хворих із множинними метастазами в кістки з використанням різних схем променевої, радіонуклідної, хемомедикаментозної терапії, про що йшлося в наших попередніх публікаціях [1–5].

Метою цієї роботи, яка характеризується як «майстер-клас» (з надією на подальше обговорення даної діагностично-лікувальної проблеми), є ознайомлення широкого кола радіологів, онкологів, променевих терапевтів з конкретною історією хвороби пацієнтки із множинними метастазами в кістки раку грудної залози, яка впродовж 13 років перебуває під нашим постійним наглядом.

Хвора С., 68 років, спостерігається у Київській міській онкологічній лікарні з червня 1987 р. У серпні 1987 р., після завершення передопераційного курсу дистанційної променевої терапії, хворій була виконана радикальна лівобічна мастектомія за Холстедом (іст. хвороби № 6815) у зв'язку із злоякісним новоутвором грудної залози (патогістологічний висновок: скір, в лімфатичних вузлах — метастази раку; T3N1M0). В подальшому протягом 6 років пацієнтка спеціального лікування не отримувала.

При повторному зверненні в онколікарню в липні 1993 р., у хворій С. за допомогою остеосцинтиграфії були виявлені множинні метастази в шийні та грудні хребці (150–160 %) з повною деструкцією IV грудного хребця, множинні метастази в IV та XI ребра справа (170–180 %), X ребро зліва (175 %), тіло клубової кістки справа (160 %) та сідничної кістки (170 %) зліва (рис. 1).

При цьому, в зв'язку із наявністю інтенсивного больового синдрому, хвора одержувала наркотичні аналгетики. Крім того, у неї мало місце часткове порушення функції тазових органів та нижніх кінцівок. За шкалою Карновського стан хворої оцінювався в 30 балів.

З уточненим діагнозом (множинні метастази в кістки), хвора С. із власної ініціативи звернулась до НДІ нейрохірургії, де їй 30.08.1993 була виконана операція: декомпресійна ламінектомія Th₃ та Th₄ хребців, роз'єднання епідуральних спайок, декомпресія спинного мозку.

В післяопераційний період хвора С. одержала в Київській онколікарні курс дистанційної променевої терапії на ділянку C₅-Th₆ хребців у сумарній дозі 44 Гр (іст. хвороби № 11294). При цьому як медикаментозний супровід променевої терапії хворій було призначено тамоксифен (20 мг на добу) та бонефос: по 5,0 мл 6 %-го розчину внутрієнно крапельно в 400,0 мл фізіологічного розчину — 5 днів; потім по 800 мг на добу (4 капсули по 400 мг щоденно) — 100 днів.

Через 7 місяців після закінчення променевої терапії та прийому бонефосу (в липні 1994 р.) хвора С. знову звернулась до онколікарні. При цьому стан її значно покращився: біль у кістках зменшився до рівня, який дозволив відмінити наркотичні аналгетики, хвора почала самостійно ходити за допомогою милиць. Рентгенологічне дослідження виявило літичні метастатичні осередки в тілах хребців (C_{4,5}), компресійні переломи грудних хребців (Th_{4,5}). Було вирішено провести хворій курс радіонуклідної терапії (в дозі 370 МБк ³²P, іст. хвороби № 6699), та курс бонефосу (5,0 мл 6 %-го розчину внутрієнно крапельно — 5 днів; потім по 800 мг 2 рази на добу в капсулах — 100 днів).

Через 6 міс. (в листопаді 1994 року) відбулося чергове звернення хворої С. в онколікарню. На цей раз було проведено курс поєднаної променевої терапії (дистанційна променева терапія на грудні хребці Th_{4,7} — 30 Гр, радіонуклідна терапія — 254 МБк ³²P;

іст. хвороби № 11569 та № 871), а після завершення — третій курс бонефосу (5,0 мл 6 %-го розчину внутрієнно крапельно — 5 днів; потім по 800 мг 2 рази на добу в капсулах — 100 днів).

Протягом 1995–2000 рр. хвора С. одержала 5 курсів радіонуклідної терапії (іст. хвороби № 11276, 10297, 9678, 4547, 7488) з використанням ³²P (грудень 1995 р. — 360 МБк; листопад 1996 р. — 299 МБк; жовтень 1997 р. — 300 МБк) та ⁸⁹Sr (травень 1998 р. — 150 МБк; червень 2000 р. — 154,5 МБк). Після кожного курсу радіонуклідної терапії хворій С. проводили курс бонефосу (5,0 мл 6 %-го розчину внутрієнно крапельно — 5 днів; потім по 800 мг 2 рази на добу в капсулах — 100 днів). Всього за 13-річний період спостереження хвора С. одержала 10 курсів медикаментозного лікування із використанням бонефосу.

За даними на листопад 2000 р. було досягнуто повної ремісії. Стан хворої С. за шкалою Карновського оцінювався в 70–80 балів. При поліпозиційній остеосцинтиграфії активних осередків гіперфіксації РФП в кістках виявлено не було (рис. 2).

При рентгенологічних дослідженнях органів грудної порожнини та УЗ-дослідженнях черевної порожнини даних про метастатичне ураження також одержано не було.

Ремісія тривала 5 років, при цьому хвору С. щорічно викликали на контрольні огляди і їй проводили комплексне діагностичне обстеження.

В травні 2005 р. у хворій С. відновився біль по ходу хребта, більше в поперековій ділянці. При остеосцинтиграфії, рентгенодослідженні та МРТ-дослідженні було виявлено ураження метастатичною пухлиною поперекових L_{3,4} хребців.

У зв'язку з цим, з ініціативи хворої, у НДІ нейрохірургії 21.06.2005 було виконане оперативне втручання: передня корпоректомія (видалення пухлини тіла L₃ хребця), декомпресія дуального мішка та корінців L₄ хребця зліва (рис. 3).

В післяопераційний період стан хворої С. значно погіршився: інтенсивність болю в кістках, особливо в поперековій ділянці хребта, зросла, хвора знову втратила можливість ходити, виникла необхідність 3–4 рази на добу вводити внутрим'язово аналгетики (кетанол, трамадол). За шкалою Карновського стан хворої оцінювався в 30–40 балів.

У вересні-жовтні 2005 р. у Київській міській онкологічній лікарні хвора С. одержала модифікований курс поєднаної променевої терапії: дистанційну телегамма-терапію на ділянку поперекових хребців L₁-L₅ — 30 Гр, радіонуклідну терапію — 150 МБк ⁸⁹Sr (іст. хвороби № 14211); променеву та радіонуклідну терапію проводили на фоні гормонотерапії із використанням препарату фемари (1 таблетка 2,5 мг на добу).

Після цього протягом 4 місяців хвора С. одержувала медикаментозну терапію із використанням фемари (2,5 мг на добу — 4 міс.), бонефосу (5,0 мл 6 %-го розчину внутрієнно крапельно — 5 днів;

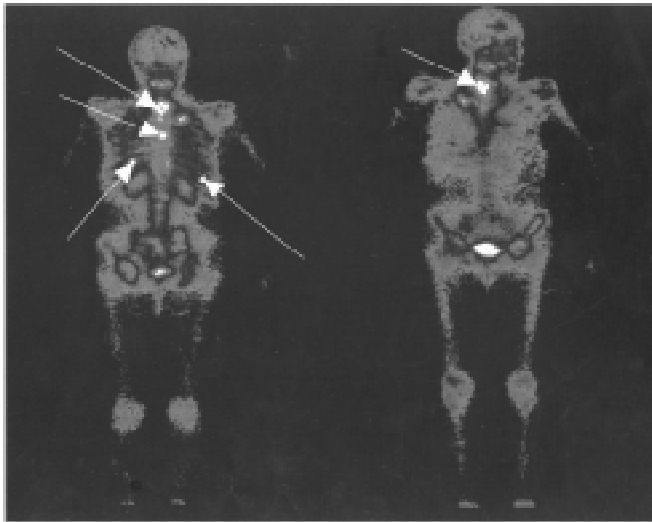


Рис. 1. Хвора С., результати остеосцинтиграфії (липень 1993 р.)

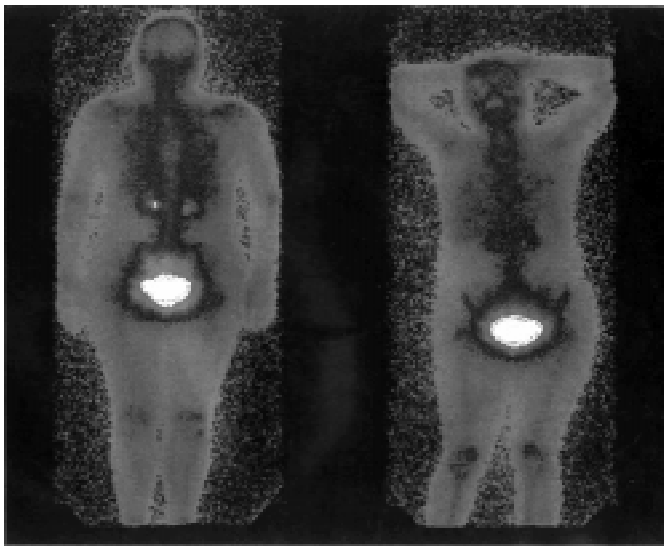


Рис. 2. Хвора С., результати поліпозиційної остеосцинтиграфії (листопад 2000 р.)

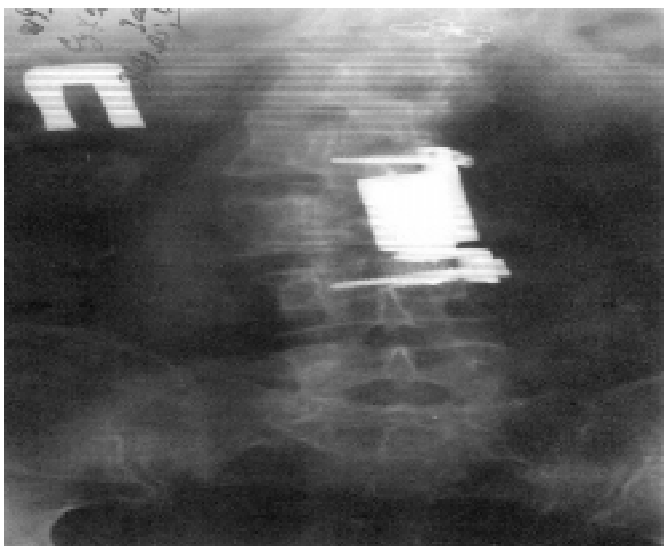


Рис. 3. Хвора С., знімок після оперативного втручання, 2005 р.

потім по 800 мг 2 рази на добу в капсулах — 25 днів) та зомети (4 мг внутрішньо крапельно один раз на місяць — три інфузії).

При контрольному огляді хворої С. у березні 2006 р. скарги на біль у кістках були відсутні. Хвора почала самостійно ходити. За шкалою Карновського оцінка — 70 балів. При остеосцинтиграфії: в ділянці L₂ хребця — підвищене включення РФП (135 %); в інших кістках — відносно рівномірне накопичення РФП (рис. 4).

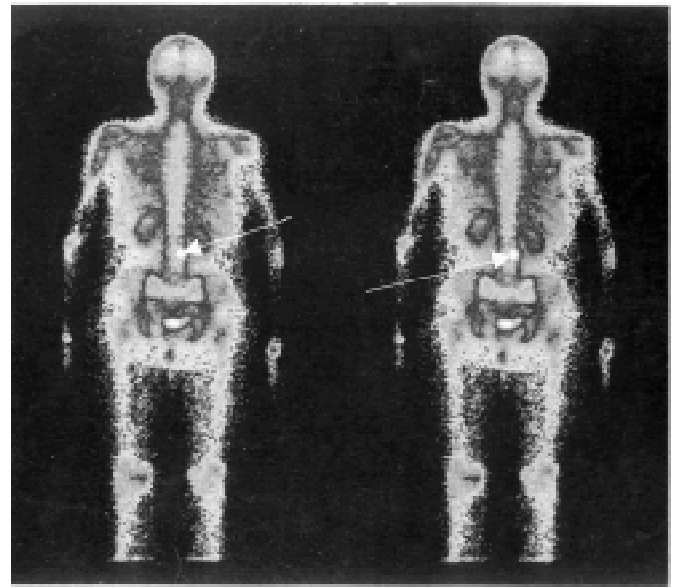


Рис. 4. Хвора С., результати остеосцинтиграфії, 2006 р.

Патогномонічність наведених вище схем лікування хворої С. базується на наступному:

безпосередній вплив β -випромінення (^{32}P , ^{89}Sr) на пухлинні клітини спричиняє їх загибель та зниження мітотичної активності, завдяки чому уповільнюється прогресування кісткових метастазів, а у деяких випадках спостерігається регресія метастазів (згідно з даними рентгенологічних досліджень, остеосцинтиграфії та МРТ);

застосування гормональної терапії є обов'язковим, оскільки це значно поліпшує лікувальний ефект;

бісфосфонати гальмують активність остеобластів, завдяки чому зменшується резорбція кісткової тканини;

за наявності вираженого локального больового синдрому в кістках, курси телегамматерапії в сумарній дозі 30–35 Гр також підвищують тривалість і якість життя хворих.

Згідно з вимогами до «майстер-класів», насамкінець слід винести на розсуд читачів деякі дискусійні питання з метою подальшого вивчення цієї проблеми.

Чи є у спеціалістів України схожі випадки довгострокового спостереження за хворими з метастатичними ураженнями кісток? Якщо є, то бажано висвітлити дані спостереження на сторінках нашого журналу.

Чи є в Україні успішний досвід використання інших оригінальних схем супровідного лікування хворих із множинними метастазами в кістки?

Чим можна пояснити унікальний успіх 13-річного лікування хворої з множинними метастазами в кістки раку грудної залози і високий ступінь комфортності життя пацієнтки на даний час (~70 балів за шкалою Карновського)?

Чи згодні спеціалісти-онкологи з практикою оперативних утручань у лікувальному комплексі метастазів у кістки взагалі і операціями типу корпоректомій, як це було виконано у випадку лікування пацієнтки С.?

Які сучасні методи лікування таких хворих домінують у провідних онкологічних клініках світу і яким є ступінь їх ефективності (згідно з літературними даними)?

С.В. Антипова, Л.П. Чибисов,
Н.С. Сергієнко, І.Ф. Височина,
В.І. Котилевська, Н.М. Серьогіна

Луганський державний медичний університет,
Луганський обласний клінічний онкологічний
диспансер

Із досвіду використання мультифракціонування при лікуванні злоякісних новоутворів стравоходу

The experience of multifractionation application in esophageal neoplasms

У резолюції IV Українського з'їзду терапевтичних радіологів і радіоонкологів (Алушта, 2005) зазначалося, що в онкологічній захворюваності населення нашої країни виявляється виразна тенденція до зростання, причому щорічний приріст цього показника досягає 0,9 %. Рак стравоходу (РС) входить у першу десятку за частотою в онкологічній структурі, а серед захворювань стравоходу складає до 90 %. Проблематичність лікування цієї категорії пацієнтів зумовлена кількома факторами. По-перше, незважаючи на досить ранню і виражену симптоматику, хворобу верифікують у запізнені стадіях. Це нерідко залишає променеву терапію (ПТ) або єдиним, або провідним терапевтичним фактором, що дозволяє поліпшити якість життя хворих та знизити ступінь вираженості клінічної симптоматики. По-друге, анатомо-топо-

графічні особливості розташування органа, зв'язки з навколишніми життєво важливими анатомічними структурами (легені, серце, спинний мозок та ін.) створюють певні труднощі у досягненні терапевтичної мети у таких хворих. По-третє, анатомічні особливості стравоходу великою мірою визначають схильність до порівняно швидкого прогресування злоякісного пухлинного процесу. До того ж, по-четверте, на РС хворіють, як правило, особи похилого віку, що мають супутні захворювання, і це ускладнює проведення лікування. Одним із напрямків оптимізації ПТ пацієнтів зі злоякісними пухлинами стравоходу стало застосування мультифракціонування дози, яка підводиться.

Проведено порівняльний аналіз результатів лікування 58 хворих на РС за 2003–2005 роки, що з різних клінічних та інших причин одержували тільки ПТ. Основні дані про спостережуваних наведені в таблиці.

Спостерігалися чоловіки, середній вік яких складав 64 роки, у 36 з них була встановлена II стадія пухлинного процесу, III стадія — у 22 пацієнтів. У 24 спостереженнях ПТ проводили в режимі традиційного фракціонування (I група), у 34 застосовували мультифракційне підведення дози: 1,3 Гр 2 рази на добу через 4 години (II група).

У першій групі пацієнтів опромінення за радикальною програмою одержали 9 хворих, у тому числі з II стадією пухлинного процесу — 5, з III стадією — 4. Паліативна ПТ проведена 15 хворим, 7 з яких мали II стадію і 8 — III стадію.

У другій групі хворих (мультифракційний режим опромінювання) лікування за радикальною програмою одержали 23 хворих, у тому числі 17 з II стадією процесу і 6 — з III стадією; паліативна ПТ була проведена в 11 випадках: 7 пацієнтам із II стадією і 4 — з III стадією пухлинного процесу.

За результатами проведеного лікування хворих розподілили на три підгрупи: особи з «поліпшенням», «без змін» і з «погіршенням». При цьому, крім динаміки суб'єктивної й об'єктивної симптоматики, також враховувалася повнота підведення планованої дози ПТ. Серед спостережуваних хворих позитивну динаміку («поліпшення») було відзначено в 47 випадках (81 %). Серед пацієнтів з мультифракційним режи-

Відомості про спостережуваних хворих із РС і результати лікування

Результати лікування	Звичайне фракціонування				Разом	Мультифракціонування				Разом	Усього
	радикальне		паліативне			радикальне		паліативне			
	T3N0M0	T4N0M0	T3N0M0	T4N0M0		T3N0M0	T4N0M0	T3N0M0	T4N0M0		
Поліпшення	3	4	4	6	17	15	6	7	2	30	47
Без змін	–	–	2	1	3	1	–	1	–	2	5
Погіршення	2	–	1	1	4	1	–	–	1	2	6
Разом	5	4	7	8	24	17	6	7	4	34	58

мом опромінення цей показник досягав 88,2 %, тоді як при стандартному режимі — 70,8 %. В обох варіантах проведеного режиму опромінювання ці показники у хворих, яких лікували за радикальною програмою, є більш оптимістичними, ніж при паліативному лікуванні (відповідно 91,3 і 77,8 %, проти 81,2 і 66,7 %). Переконливої позитивної динаміки не вдалося досягти («без змін») у 5 осіб (8,6 %), при цьому у пацієнтів I групи цей показник у понад 2 рази перевищував відповідні дані хворих II групи (12,5 % і 5,9 %).

З відомою обережністю обидва зазначені варіанти результатів лікування ми розцінювали як ефективні, оскільки, навіть у випадку відсутності вираженої позитивної динаміки, була досягнута стабілізація пухлинного процесу, що давало хворому шанс знайти можливість проведення комплексного або комбінованого лікування. Слід зазначити, що і цей показник у випадках застосування мультифракціонування вигідно відрізняється від такого при стандартному режимі підведення дози (відповідно 91,1 % і 83,3 %).

Незадовільні результати лікування («погіршення») мали місце в 6 спостереженнях (10,4 %), при цьому даний показник у II групі пацієнтів виявився кращим (5,9 % проти 16,7 %).

Отже, мультифракціонування в ПТ раку стравоходу дозволяє істотно оптимізувати прогноз для цієї категорії пацієнтів. Мультифракційний режим підведення дози дозволяє досягти не тільки регресування патологічних змін, але і стабілізації процесу, що дає можливість вирішувати питання розширення обсягу і якості лікування таких хворих. Мультифракційне підведення променевого фактора з більшою ймовірністю визначає здійснення планового дозного навантаження на патологічний осередок, поліпшуючи результати лікування пацієнтів і взагалі прогноз для життя пацієнта.

Л.М. Барановська¹, Ю.Я. Гріневич¹,
І.М. Андрусішина², В.С. Іванкова¹

Інститут онкології АМН України¹,

*Інститут медицини праці АМН України²,
Київ*

**Експериментальне вивчення
можливості використання комплексу
мікроелементів з метою підвищення
ефективності променевої терапії
злоякісних пухлин**

**Experimental study of microelement
complex capabilities to improve
the efficacy of radiation treatment
for malignant tumors**

Однією з найактуальніших проблем в онкології є лікування хворих з поширеними формами новоутворів. Комплексне використання хемо- та променевої терапії (ПТ) дозволяє значно подовжити тривалість життя

таких хворих [1]. Збільшення радіотерапевтичного інтервалу між пухлиною і нормальними тканинами — одна з головних задач, розв'язання якої дозволить підвищити ефективність ПТ [2, 3].

За останні десять років у літературі з'явилися дані про радіосенсибілізуювальну дію деяких мікроелементів (МЕ). Нашу увагу привернув комплекс мікроелементів (КМ), зокрема зареєстрований в Україні препарат «Краплі Береш Плюс[®]», склад якого наведено в таблиці, — водний розчин неорганічних іонів у певному співвідношенні, сполучених з органічними молекулами-носіями, що поліпшують всмоктування елементів і надходження їх до клітини. Доведено, що окремі перехідні метали, а саме: сполуки цисплатини, комплекси кобальту (III), міді (II) мають радіосенсибілізуювальні властивості [4–6]. Крім того, в деяких експериментальних дослідженнях показаний імуностимулювальний і радіосенсибілізуювальний вплив КМ у організмі пухлиноносія, що сприяє підвищенню ефективності ПТ [7, 8]. Разом з тим, механізм радіосенсибілізуювальної дії МЕ остаточно не розкритий. Зважаючи на радіобіологічний закон Бергоньє–Трибондо, одним із можливих механізмів підвищення радіочутливості (РЧ) злоякісних клітин до ПТ під впливом КМ може бути збільшення їх цитокінетичної активності й уведення в проліферативний процес радіорезистентних клітин, що перебували в стані спокою (фаза G₀) [2]. Втім, це припущення потребує ретельного вивчення.

Нашою метою було дослідження особливостей накопичення окремих мікроелементів з комплексу «Краплі Береш Плюс[®]», після їх застосування окремо та у поєднанні з проведенням ПТ, в експериментальній пухлині й навколишніх нормальних тканинах.

Дослідження проводили на 35 нелінійних білих щурах-самцях, з середньою масою 170–230 г, яким в асептичних умовах підшкірно у ділянку стегна прищеплювали стандартний штамп карциноми Герена. Для визначення особливостей накопичення мікроелементів у біологічних середовищах тварин (кров, пухлина, м'яз) до та після внутріочеревинного введення 0,2 мл зазначеного вище КМ і проведення ПТ щурів-пухлиноносіїв на 9-ту добу після щеплення (при досягненні пухлиною об'єму $2,3 \pm 0,5$ см³) було розподілено на 7 груп: першу — контрольну (5 інтактних щурів-пухлиноносіїв, яким внутріочеревинно вводили по 0,2 мл фізіологічного розчину) і досліджувані групи: другу — 6 тварин, яким вводили КМ і через 24 години забирали матеріал; третю — 4 щури, яким також вводили КМ і через 2 години локально (на пухлину) проводили ПТ, а за 24 години після ін'єкції КМ здійснювали забір матеріалу; четверту — 6 особин, яким вводили КМ і через 28 годин забирали матеріал; п'яту — 4 щури, яким вводили КМ з наступним (через 2 години) локальним проведенням ПТ і через 28 годин після ін'єкції КМ — забір матеріалу; шосту — 4 тварини, яким вводили КМ з наступним забиранням матеріалу через 32 години після ін'єкції КМ; сьому — 4 особи, яким вводили КМ і прово-

дили через 2 години локально (на пухлину) ПТ, а через 32 години після ін'єкції КМ — забір матеріалу. Останнє у цих піддослідних тварин робили під ефірним наркозом, ПТ — на установці РУМ-17 в умовах напівглибокої рентгенотерапії (напруга U — 160 кВ, сила струму I — 10 мА, фільтри — 0,5 мм Cu + 3,0 мм Al , шкірно-фокусна відстань — 40 см) осередковою дозою 10 Гр, одноразово. Тіло тварин, за винятком пухлини, екранували свинцевою пластиною завтовшки 3 мм.

Рівень вмісту Fe^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} та електроліту Mg^{2+} у крові й сироватці, м'язах і пухлині вимірювали методом атомно-абсорбційної спектроскопометрії у полум'ї та електротермічним методом.

Отримані дані щодо вмісту заліза (Fe^{2+}) в сироватці крові і м'язах щурів після введення КМ свідчать, що на 28-му годину спостереження його рівень знижується порівняно з контрольною групою (в сироватці крові — на 28,98, а у м'язах — на 7,1 %). На наш погляд, це є свідченням позитивного впливу введеного КМ, який сприяє прискоренню всмоктування заліза шляхом його окиснення йонами міді та нікелю у Fe^{3+} і подальшою його реалізацією у трансферині та синтезом гемоглобіну еритроцитів [9, 10]. У пухлині тварин контрольної групи відмічається вдвічі вищий рівень Fe^{2+} , ніж у м'язах. Враховуючи, що підвищений рівень Fe^{2+} сприяє росту неопластичних клітин через пригнічення клітинного імунітету (гальмування активності Т-лімфоцитів, макрофагів) [10], зменшення вмісту двовалентного заліза у карциномі Герена через 24 і 28 годин після введення КМ тваринам другої і четвертої груп, на нашу думку, свідчить про активізацію клітинної ланки імунної системи та/або прискорення всмоктування заліза переважно шляхом каталізу окиснення Fe^{2+} у Fe^{3+} йонами міді та нікелю, що містяться у даному КМ, і підвищення оксигенації клітин. Разом з тим, поєднаний вплив КМ і ПТ у тварин третьої групи (на 24-ту годину) збільшує концентрацію Fe^{2+} у карциномі Герена до того ж рівня, що й у групі контролю. Зважаючи на здатність Fe^{2+} -комплексів до пошкодження клітин шляхом каталізу утворення вільних гідроксильних радикалів ($HO\cdot$) з перекису водню (реакція Фентона) і подальшою індукцією ланцюга реакцій перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), підвищений рівень Fe^{2+} у пухлині сприяє апоптозу і антинеопластичній дії ПТ [10–12].

Необхідність цинку (Zn^{2+}) для проліферації і диференціювання клітин [9, 13], його антиоксидантні цито- та імунопротекторні властивості [10, 12, 13], а також важлива роль у процесах синтезу і репарації ДНК, регенерації тканин і репродукції імуногенезу [10] зумовили доцільність вивчення динаміки вмісту Zn^{2+} у біологічних середовищах тварин. Введення КМ підвищує рівень цього елемента в сироватці крові і м'язах щурів до меж фізіологічної норми, з максимальною його концентрацією на 24-ту і 28-му годину поєднаного впливу КМ і ПТ. Зважаючи на властивість іонів Zn^{2+} пригнічувати апоптоз у різних клітинних системах (епітеліальній, ендотеліальній, лімфоїдній,

залозистій, пухлинній), що сприяє промоції виживаності клітин цих систем [10, 14], підвищення рівня цього елемента в сироватці крові та м'язах є позитивним, особливо під час ПТ. Разом з тим, у карциномі Герена введення КМ тваринам призводить до прогресивного зниження концентрації Zn^{2+} через 24, 28 та 32 години, що сприяє протипухлинній дії ПТ.

Отримані результати вмісту Cu^{2+} у сироватці крові свідчать, що застосування КМ призводить до підвищення її рівня у тварин усіх дослідних груп протягом 24–32 годин. Оскільки фізіологічна концентрація міді в організмі сприяє оксигенації клітин шляхом каталізу церулоплазміном окиснення Fe^{2+} у Fe^{3+} і стабілізації геному клітин за рахунок антиоксидантної властивості церулоплазміну [9, 10, 12], підвищення рівня Cu^{2+} в сироватці крові експериментальних тварин слід розглядати як позитивне явище.

Значних коливань вмісту міді у м'язах щурів не встановлено. В пухлині тварин контрольної групи її рівень у 3,4 разу вищий, ніж у м'язах, що може зумовлюватись необхідністю цього елемента для підтримки клітинного циклу й росту клітин [10]. Застосування КМ істотно знижує концентрацію міді в пухлині тварин дослідних груп. Зважаючи на те, що основна дія міді відбувається в білку крові — церулоплазміні, зниження її рівня в карциномі Герена може свідчити про переміщення цього металу з пухлини в кров під впливом введеного КМ для реалізації своїх функцій [12]. Крім того, мідь, як і Zn^{2+} , здатна гальмувати радикал-індукований апоптоз і перешкоджати радіаційній загибелі клітини, а її дефіцит збігається з дворазовим підсиленням ПОЛ [9, 12]. Тому зниження вмісту Cu^{2+} у пухлині сприяє пошкодженню клітинних мембран цитоскелета та хроматину у злоякісних клітинах. Додаткове введення КМ в інтервалі 24–28 годин викликає зниження рівня міді в пухлині за рахунок її перерозподілу між нормальними тканинами і кров'ю, і направлене на підвищення оксигенації злоякісних клітин.

Протягом усього експерименту, внаслідок дії КМ, спостерігали незначне зниження рівня марганцю (Mn^{2+}) у межах норми у крові тварин усіх дослідних груп, що відповідає даним літератури про його конкурентні відносини з йонами міді. Проте мінімальне зниження рівня Mn^{2+} після опромінювання і найбільш фізіологічна концентрація в крові спостерігається у термін 28 годин після введення КМ. Важливість підтримки фізіологічного рівня марганцю в крові пояснюється його необхідністю для процесів клітинної проліферації і диференціювання, а також здатністю знижувати негативний вплив деяких металів на імунну систему хворого [10, 13]. Застосування КМ у м'язах підвищує вміст Mn^{2+} на 24-ту і 32-гу годину в 1,56 та 2,09 разу відповідно, а поєднана дія КМ і ПТ призводить до зниження цього рівня. Оскільки марганцю притаманна антиоксидантна властивість, додаткове введення його у складі КМ сприяє захисту нормальних клітин, що оточують пухлину, від інтенсифікації процесів ПОЛ під час і після опромінювання [9, 10,

Компонент, мг/мл					
неорганічний			органічний		
Fe	2,0	V	0,12	Гліцерин	6,0
Zn	1,0	Ni	0,11	Натрію едетат	2,4
Mg	0,4	B	0,10	Гліцин	2,3
Mn	0,31	F	0,09	L — (+) — виннокам'яна кислота	1,6
Cu	0,25	Co	0,025	Бурштинова кислота	0,5
Mo	0,19			L — (+) — аскорбінова кислота	0,3

12, 13]. У карциномі Герена після введення КМ максимальний рівень Mn^{2+} відмічено також через 24–28 годин, що сприяє цитокінетичній активності та збільшенню радіочутливості злоякісних клітин [9, 10]. Поеднаний вплив КМ і ПТ знижує вміст марганцю на 24-ту і 28-му годину в 1,61 і 1,33 рази, відповідно ($p < 0,05$). Тому додаткове введення КМ в організм сприяє відновленню рівня Mn^{2+} у пухлині й стимуляції процесів клітинної проліферації, можливо за рахунок «втягування» у процес ділення радіорезистентних клітин, що перебували у стані спокою (фаза G_0 циклу).

За даними нашого дослідження, спільна дія КМ і ПТ збільшує рівень нікелю (Ni^{2+}) у крові в 1,6 рази через 28 годин. Враховуючи, що нікель сприяє транспорту заліза у кишковому тракту і бере участь у перетворенні його з Fe^{2+} у Fe^{3+} [9, 13], підвищення рівня Ni^{2+} у крові на 28-му годину поєднаної дії КМ і ПТ справляє позитивний вплив. У пухлині на 24-ту годину окремої та поєднаної дії КМ і ПТ відзначене істотне (у 3,3 та 2,13 рази відповідно) збільшення вмісту Ni^{2+} відносно контролю, що сприяє підвищенню оксигенації клітин шляхом засвоєння заліза та індукції синтезу гемоглобіну еритроцитів у синергізмі з кобальтом. Крім того, через генотоксичну дію Ni^{2+} і здатність викликати порушення процесів репарації ДНК [10, 13], в умовах опромінення це призводить до апоптозу [10] пухлинних клітин.

Введення КМ тваринам викликає збільшення рівня кобальту (Co^{2+}) у крові і м'язах на 24-ту і 28-му годину ($p < 0,05$), а в пухлині — зниження його вмісту (на 24-ту годину — у 1,66 рази) ($p < 0,05$), що аналогічно з дією міді сприяє оксигенації клітин. Тому і за цим показником проводити ПТ найдоцільніше через 24–28 годин після введення КМ, коли підтримується оптимальний вміст кобальту, як і міді, у крові і м'язах, що сприяє оксигенації пухлини [5, 9, 10].

За результатами нашого дослідження, концентрація магнію (Mg^{2+}) в сироватці крові тварин контрольної групи збільшена в 1,3 рази порівняно з нормою. Введення КМ знижує його рівень у крові до фізіологічних значень протягом 24–32 годин, що сприяє нормальному функціонуванню нервової системи, процесів обміну речовин в організмі та підтримці

балансу більшості макро- і мікроелементів [9, 13]. Вірогідних змін концентрацій Mg^{2+} у м'язах у динаміці експерименту не виявлено, а в пухлині він вірогідно знижувався тільки при сумісній дії КМ і ПТ на 24, 28 та 32-гу годину у 1,76; 1,63 та 1,62 рази відповідно. Оскільки Mg^{2+} здатний сприяти стабілізації й захисту мембран клітин від пошкодження вільними радикалами і токсичними речовинами клітин [9, 12, 13], проведення ПТ буде найбільш доцільним у термін 24–28 годин, коли вміст Mg^{2+} в пухлині під впливом введених мікроелементів стає мінімальним. Разом з тим, у цей період підтримується оптимальна концентрація магнію в сироватці крові, необхідна для нормального функціонування імунної системи й зниження генотоксичної дії нікелю (Ni^{2+}) [10].

Таким чином, вивчення динаміки вмісту мікроелементів у нормальних тканинах і у пухлині при застосуванні КМ у поєднанні з ПТ свідчить про те, що такий підхід може сприяти підвищенню радіочутливості пухлини при одночасній радіопротекції нормальних тканин. Максимальна реалізація цього ефекту очікується при проведенні ПТ через 24–28 годин після введення комплексу мікроелементів. Найвірогідніше, що механізм радіосенсибілізувальної дії КМ пов'язаний, насамперед, з підвищенням проліферативної активності (в першу чергу за рахунок Mn^{2+}) й збільшенням оксигенації злоякісних клітин (Fe^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+}). Крім того, одним із механізмів підвищення девіталізації клітин пухлини під час опромінювання може бути індукція апоптозу деякими мікроелементами, що відповідає даним літератури [10, 12, 14].

Література

1. Онкологічні захворювання в Україні. Проблема та шляхи подолання: Матер. парламентських слухань. — К.: Парлам. вид-во, 2004. — 88 с.
2. Гродзинський Д.М. Радіобіологія. — К.: Либідь, 2000. — 447 с.
3. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. // Рос. онкол. журн. — 2000. — № 1. — С. 48–55.
4. Киркилевський С.И. // Укр. журн. мед. техн. і технол. — 1999. — № 2. — С. 43–46.
5. Осинский С.П., Левитин И.Я., Бубновская Л.Н. и др. // Эксперим. онкол. — 1999. — Т 21, № 3. — С. 216–222.
6. Jaworska-Kuduk J. // Wiadom. Chemic. — 1999. — Vol. 53. — P. 349.

7. Бендюг Г.Д., Мартиненко С.В., Зінченко В.А., Гриневич Ю.Я. Радіосенсибілізуюча та імунотропна дія крапель Береш Плюс при експериментальних пухлинах // *Імуноterapia при лікуванні злоякісних новоутворень* (Київ, 1–2 жовтня 1998 р.): Матер. наук.-практ. конф. — К., 1998. — С. 8–12.
8. Зінченко В.А., Гриневич Ю.Я., Береш Й. // *УРЖ* — 1998. — Т. VI, вип.1. — С. 59–62.
9. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. *Микроэлементы человека: этиология, классификация, органопатология.* — М.: Медицина, 1991. — 496 с.
10. Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А. и др. *Имунофармакология микроэлементов.* — М.: КМК, 2000. — 537 с.
11. Поляк-Блажи М. // *Микроэлементы в медицине.* — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 20–28.
12. Скальный А.В., Кудрин А.В. *Радиация, микроэлементы, антиоксиданты и иммунитет.* — М.: Лип Макет, 2000. — 457 с.
13. Ребров В.Г., Громова О.А. *Витамины и микроэлементы.* — М.: АЛЕВ-В, 2003. — 670 с.
14. Koudrine A.V. // *Trace Elem. Biol. Med.* — 1998. — № 3. — P. 17–27.

Т.Л. Бердова, Т.М. Решетникова,
Л.С. Левчик, С.Ю. Гамзин

Дніпропетровський обласний клінічний онкологічний диспансер

Досвід застосування методу контактної променевої терапії на апараті АГАТ-ВУ у хворих зі злоякісними новоутворами шкіри

The experience of contact radiotherapy application using АГАТ-ВУ unit in skin neoplasms

Злоякісні пухлини шкіри трапляються порівняно часто і складають близько 20 % усіх випадків раку [1].

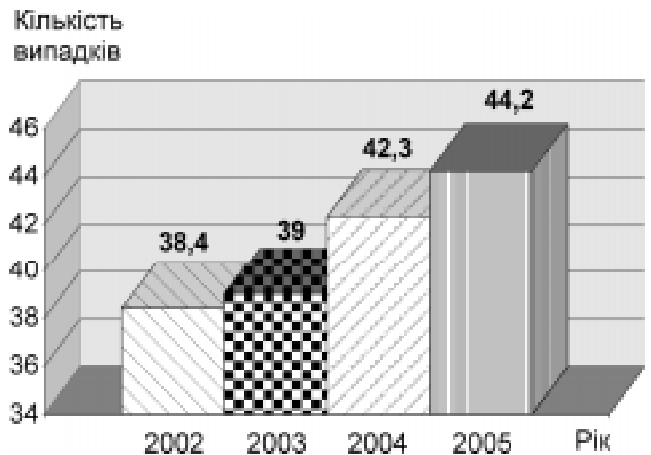
У Дніпропетровській області спостерігається тенденція до збільшення захворюваності на рак шкіри (РШ). Так, у 2002 році вона складала 38,4 на 100 тис. (1368 випадків), у 2003 — 39,0 на 100 тис. (1388 випадків), у 2004 — 42,3 на 100 тис. (1482 випадків), у 2005 — 44,2 на 100 тис. (1536 випадків), що видно з діаграми.

Приблизно 95–98 % РШ складають епітеліальні пухлини — базаліома і плоскоклітинний РШ.

Розвиток злоякісних пухлин шкіри значною мірою пов'язаний із впливом екзогенних канцерогенних факторів, у першу чергу ультрафіолетового випромінювання у спектрі довжини хвилі 290–330 нм [2].

Базаліома шкіри складає 60–75 % усіх випадків первинного РШ, найчастіше зустрічається в осіб старше 50 років. Характерна локалізація — шкіра голови і шиї (94–97 %), а саме — внутрішній кут ока, чоло, ніс, крила носа, шкіра носогубної складки. На шкірі кінцівок базаліома зустрічається рідше.

Клінічна картина базаліоми характерна, і її діагностують уже на підставі результатів огляду. Перебіг базаліом звичайно тривалий, торпідний. Більшість морфологів розглядають базаліому як новоутвір з



Захворюваність на РШ у Дніпропетровській області на 100 тис. населення

місцеводеструктувальним ростом, що не дає метастазів. При виразці пухлини перебіг захворювання ускладнюється: приєднується інфекція і розвивається запалення. Деструктувальний ріст пухлини в поширеній стадії або при рецидиві проявляється руйнуванням підлеглих тканин, проростанням у прилеглі порожнини [2].

Плоскоклітинний рак — злоякісна епітеліальна пухлина, здатна давати метастази, що складається з атипичних клітин, які нагадують елементи шипуватого шару епітелію. Майже в усіх випадках плоскоклітинний рак виникає на ґрунті передракових станів шкіри, уражує осіб старше 40 років, відсоток захворювань у віці до 60–70 років різко зростає. Переважна локалізація пухлини — відкриті частини тіла, обличчя, спинка носа, вилична дуга, вушні раковини. Шкіра голови й обличчя уражується в 72,8–90,6 % випадків [3].

Рак шкіри має відносно повільний перебіг, але при відсутності належного лікування прогресує. При ендодітному рості пухлини частіше виникають регіонарні і віддалені метастази. Найбільш рано метастазує рак шкіри статевого члена, вушної раковини, нижньої губи [3].

При базаліомах і РШ застосовують усі відомі методи лікування злоякісних пухлин: хірургічний, променевий, медикаментозний та їх комбінації. Вибір методу лікування залежить від поширеності процесу, локалізації, форми росту, стадії, гістологічної структури пухлини, а також можливості досягти найкращого косметичного і функціонального результату [2].

Променеве лікування використовують як самостійний метод і як компонент комбінованого методу. Найчастіше на практиці застосовують близькофокусну рентгенотерапію. Її переваги полягають у можливості підвести оптимальну осередкову дозу до пухлини, не зашкодивши навколишнім тканинам, однак для цього методу характерне різке зниження дози вже на перших міліметрах товщі шкіри. Тому близькофокусну рентгенотерапію застосовують при невеликих пухлинах (I–II ст.) шкіри обличчя і тулуба [1].

У нашому диспансері через відсутність апарата для близькофокусної рентгенотерапії апробована методика контактної опромінювання хворих на РШ як альтернатива близькофокусній рентгенотерапії.

Лікування здійснювали на апараті АГАТ-ВУ у режимі РОД 3,0–3,6 Гр 5 разів на тиждень до СОД 60–66 Гр. Розрахунок поглинутої дози здійснювали за атласом.

З 2002 по 2005 р. даною методикою проліковано 32 особи.

За віковими категоріями хворі розподілилися в такий спосіб: 50–60 років — 8; 60–70 — 7; 70–80 — 10; понад 80 років — 7 осіб.

За гістологічною будовою пухлин: базаліома — 20 пацієнтів, плоскоклітинний зроговілий рак — 7; плоскоклітинний незроговілий рак — 4; метатиповий рак — 1 пацієнт.

За стадіями процесу: I стадія — 21; II — 10; III стадія — 1 хворий.

За локалізаціями пухлин: шкіра носа — 13 осіб, нижніх кінцівок — 2, періорбітальної ділянки — 4, анальної ділянки — 2, обличчя — 7, вушної раковини — 1, передньої грудної стінки — 1, канцероматоз — 3 пацієнти.

Серед загальної кількості хворих 28 мали первинні пухлини шкіри, 4 — рецидив морбі. Поєднану променевою терапією одержали 11 осіб: на 1-му етапі проводили ДГТ у режимі 2 Гр 5 разів на тиждень до СОД 40–44 Гр, потім на залишкову пухлину підводили контактну гамма-терапію до СОД 20–26 Гр; 22 пацієнти одержали контактну гамма-терапію як самостійний метод лікування. Безпосередні результати оцінювали на момент завершення терапії і через 1 місяць після.

Частота повних регресій склала 98 %. При диспансерному спостереженні виявлено рецидив протягом 1 року — в 2 хворих, протягом 2 років — у 2. Тривалість безрецидивного перебігу у пацієнтів, що пройшли курс контактної променевої терапії, склала: більше 1 року — 30 чоловік, або 93,7 %, понад 2 роки — 28, або 87,5 %, понад 3 — 27 осіб (84,3 %).

Таким чином, методика контактної променевої терапії на апараті АГАТ-ВУ при злоякісних новоутворах шкіри I–II стадій може бути використана як альтернатива близькофокусній рентгенотерапії, що дає добрий лікувальний і косметичний ефект.

Література

1. Козлова А.В. *Променева терапія злоякісних пухлин.* — М.: Медицина, 1971. — С. 351.
2. Чисов В.И. *Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями.* — М.: Медицина, 1989. — С. 526–533.
3. Трапезников Н.Н., Поддубная И.В. *Справочник по онкологии.* — М.: Медицина, 1996. — С. 141.

Г.В. Бондар, Н.Г. Семікоз, В.П. Ісаєв, С.В. Ісаєва

Донецький обласний протипухлинний центр, Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

Променева терапія в поєднанні з гіпербаричною оксигенацією Radiation therapy in combination with hyperbaric oxigenation

Аналіз даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), присвячений проблемі раку, свідчить про щорічне розповсюдження захворювання. За прогнозами медиків, до 2020 року щорічно реєструватиметься 20 млн нових випадків. Експерти ВООЗ вважають, що тенденція до збільшення онкозахворюваності зберігатиметься. Зокрема, рівень онкологічної патології в Україні характеризується постійним зростанням. Кількість уперше зареєстрованих хворих становить 304–308 на 100 тис. населення. У структурі захворювання основне місце посідає рак трахеї, бронхів, легень, шлунка, шкіри, тіла та шийки матки, яєчників.

Високий рівень захворюваності відзначено в Києві, Севастополі, Донецькій, Полтавській, Дніпропетровській, Одеській областях. Рівень смертності склав у 1995 р. 200,8 на 100 тис. населення. З них 15 % — особи працездатного віку. В середньому кожен померлий від онкозахворювання втрачає 18 років життя.

Основним і поширеним лікуванням раку є використання хірургічного, хемо- та променевого методів. В онкологічних хворих імунні реакції ослаблені. У ряді випадків хемо- та променева терапія супроводжуються ранніми і пізніми реакціями й ускладненнями (опіки, виразки й ерозії, які довго не загоюються, некрози м'яких тканин, дисфункція кишечника, дисбактеріоз, зниження імунітету), що може призвести до інвалідизації хворих.

Тому очевидно є необхідність розробки нових і вдосконалення відомих методів профілактики та лікування онкологічних хворих.

З цією метою ми використовували гіпербаричну оксигенацію (ГБО), клінічний ефект якої оснований на стимуляції ендогенних антиоксидантів, стабілізації клітинних мембран. З іншого боку, ГБО сприяє захисту клітин від побічних ефектів, які викликаються хемо- і радіотерапією пухлин.

Мета нашого дослідження — вивчення ефективності комплексної терапії в онкологічних хворих із застосуванням іонізувального випромінювання (ІВ) і ГБО.

Ми вивчили і проаналізували матеріали клінічних спостережень 17 онкологічних хворих, яким проводили комбіновану терапію йонізувальним випромінюванням у поєднанні з ГБО.

Відповідно до локалізації пухлинного процесу захворювання розподілялися таким чином: легені — 4 (23,5 %), грудна залоза — 3 (17,6 %), шлунок

і стравохід — 2 (11,8 %), підшлункова залоза — 2 (11,8 %), сечовий міхур — 1 (5,9 %), шийка матки та яєчники — 2 (11,8 %), товста кишка — 2 (11,8 %), лімфогранулематоз — 1 (5,9 %). З них I–II–III стадію захворювання мали 10 (58,8 %), IV стадію — 7 (41,2 %) пацієнтів.

Вік хворих становив 15–77 років, середній вік — $55,9 \pm 1,7$ року. Серед них чоловіків було 8 (47,1 %), жінок — 9 (52,9 %). Переважали особи найбільш працездатного віку — 20–60 років. Це означає, що лікування і реабілітація онкологічних хворих є актуальним медичним і соціальним завданням сьогодення.

Клінічні методи. Оцінку якості життя (ЯЖ) проводили за розробленою у МНДОО ім. П.А. Герцена шкалою фізичної активності (ШФА): 1 — нормальна фізична активність (ФА), 2 — ФА незначно знижена, хворий здатний самостійно відвідувати лікаря, 3 — ФА помірно знижена (постільний режим менш ніж 50 % денного часу), 4 — ФА значно знижена (постільний режим понад 50 % денного часу), 5 — мінімальна ФА (повний постільний режим).

Оцінка ЯЖ за шкалою Карновського (ШК) (таблиця) більш детально відображає загальний стан хворих і, по суті, відповідає шкалі фізичної активності (ШФА): 5 балів за ШФА відповідають 10–20 % активності за ШК, 4 бали за ШФА — 30–50 % за ШК, 3 бали за ШФА — 60–70 % за ШК, 2 бали за ШФА — 80–90 % за ШК, 1 бал за ШФА — 100 % за ШК.

Оцінювали й показники серцево-судинної системи і дихання: систолічний артеріальний тиск (АТс),

Шкала Карновського

Оцінка фізичного стану	Активність, %
Нормальний, скарг немає, відсутність ознак захворювання, хворий здатний до нормальної діяльності	100
Незначні симптоми або ознаки захворювання	90
Нормальна діяльність із зусиллям, деякі симптоми або ознаки захворювання	80
Сам дбає про себе, нездатний до нормальної діяльності або активної роботи	70
Потребує медичної допомоги, але здатний сам задовольняти більшість своїх потреб	60
Потребує значної допомоги і частого медичного обслуговування	50
Інвалід, потребує спеціальної медичної допомоги	40
Тяжка інвалідність, необхідна госпіталізація	30
Госпіталізація необхідна, як і активна медична допомога	20
Передсмертний стан, швидке прогресування патологічних процесів	10

діастолічний артеріальний тиск (АТд), середній артеріальний тиск (АТсер), частоту серцевих скорочень (ЧСС), частоту дихання (ЧД). Дослідження серцево-судинної системи і дихання проводили до і після сеансу ГБО.

Лабораторні методи дослідження. Стан капілярного кровотоку (градієнт температури у прямій кишці і на шкірі долоні ($\Delta t^{\circ}\text{C}-t^{\circ}\text{r}$). Фізіологічний показник відповідає $\Delta t^{\circ}\text{C}-t^{\circ}\text{r} = 3,53^{\circ}\text{C}$.

Проведення курсу ГБО (10–15 сеансів) сприяло прискоренню епітелізації післяопераційних ран, гальмуванню розвитку некрозів м'яких тканин, зменшенню променевих ускладнень з боку внутрішніх органів та систем. При цьому у хворих на фоні початкового імунодефіциту не було бактеріальних, вірусних або грибкових ускладнень.

Добрий результат лікування відзначено у 10 (58,8 %) хворих, що характеризувався поліпшенням ЯЖ за ШФА і ШК на 10–20 %, стабільними показниками серцево-судинної системи, зниженням $\Delta t^{\circ}\text{C}-t^{\circ}\text{r}$ до рівня фізіологічної норми ($t^{\circ} = 4,53 \pm 1,50^{\circ}\text{C}$).

Задовільний результат у 6 (35,3 %) осіб — стабільні, без ознак погіршення показники ЯЖ за ШФА і ШК, дані серцево-судинної системи і дихання без суттєвих змін, підвищення $\Delta t^{\circ}\text{C}-t^{\circ}\text{r}$ на 2–3 $^{\circ}\text{C}$.

Незадовільний результат отримано в 1 (5,9 %) пацієнта — погіршення ЯЖ за ШФА і ШК на 10–20 %, зростання серцево-судинної і дихальної недостатності, зниження $\Delta t^{\circ}\text{C}-t^{\circ}\text{r}$ на 4–5 $^{\circ}\text{C}$, що відбувалося на фоні прогресування основного захворювання і наростання ендогенної інтоксикації.

Побічні реакції. Оцінку побічних реакцій, пов'язаних з ГБО, проводили у співвідношенні з їх характером, ступенем вираженості й частотою розвитку. У більшості випадків побічні реакції залежали від тривалості захворювання, психоемоційного стану хворого, медикаментозної терапії. Появу або посилення симптомів на фоні проведеної терапії розцінювали як прояв побічної дії ГБО:

1. Помірна тахікардія до 98 уд./хв — 3 (17,6 %) хворих була пов'язана з психоемоційним станом. Показники нормалізувалися впродовж 5–7 хвилин сеансу ГБО.

2. Рясне потовиділення — у 2 (11,8 %) хворих було наслідком нервозності і стану вегетативної системи.

3. Клаустрофобія — в 1 (5,9 %) хворого зникла на 5-й хвилині сеансу ГБО.

Вираженість побічних ефектів оцінювали за 4-бальною шкалою. Згідно з даними наших досліджень, відсутність побічних ефектів (0 балів) відмічали 9 (52,9 %) хворих, слабо виражені (1 бал) — 4 (23,5 %), помірно виражені (2 бали) — у 4 (23,5 %) пацієнтів.

Ми використовували індивідуальний режим нормо- і гіпербаричної оксигенації 0,3–1,2 АТІ, який залежав від віку, загального стану хворого, дози іонізуючого випромінювання.

Отже, можна стверджувати, що застосування ІВ у поєднанні з ГБО поліпшило загальний стан і фізич-

ну активність онкологічних хворих, не викликало порушень з боку серцево-судинної системи і дихання та дозволило досягти доброго результату лікування в 10 (58,8 %), задовільного — у 6 (35,4 %), незадовільного — в 1 (5,8 %) хворого.

Вибір режиму гіпербаричної оксигенації залежить від віку, загального стану пацієнта, дози ІВ. Лікування онкологічних хворих ІВ у поєднанні з ГБО — могутній фактор стимуляції імунної системи організму, профілактики радіо- і променеви́х некрозів тканин.

Ю.К. Вівчаренко, І.Ю. Костінський,
А.І. Дацун, І.М. Остап'як, І.М. Перкатюк

Івано-Франківський обласний клінічний онкологічний диспансер,

Івано-Франківський державний медичний університет

Безпосередні та найближчі результати комплексного етапного лікування поширених форм мезотеліоми плеври, проведеного в Івано-Франківському обласному онкологічному диспансері

Immediate and short-term results of complex staged treatment of disseminated mesothelioma of the pleura at Ivano-Frankivsk Regional Cancer Hospital

За даними зарубіжної та вітчизняної літератури, злоякісна мезотеліома плеври трапляється досить рідко, співвідношення до раку легень 1 : 100, 1 : 200. Зустрічається ця патологія в осіб віком після 40 років, переважно чоловіків [1].

Мезотеліома плеври характеризується швидкою дисемінацією через лімфатичні щілини серозної оболонки у вигляді пухлинного «лімфангоїту» або дрібних просоподібних вузликів; також можливі імплантаційні метастази.

За гістологічною структурою злоякісна мезотеліома плеври поділяється на епітеліальні, фіброзні (веретеноподібні) або саркоматозні та змішані форми. Епітеліальні форми складають близько 50%, змішані і мезенхімальні — 20–25 %.

Прогноз при злоякісній мезотеліомі плеври несприятливий — хірургічне лікування у комбінації з поліхемотерапією (ПХТ) дозволяє досягти дворічного виживання у 30–40 % хворих лише при локальних та деяких дифузних епітеліальних формах мезотеліоми плеври. Ефективність променевої (ПТ) та хемотерапії при дифузних формах низька, особливо при змішаних і фіброзних (саркоматозних) формах, і застосовується лише із паліативною та симптоматичною метою; терміни середньої тривалості життя хворих становлять близько 6 місяців [2].

В окремих дослідженнях при злоякісній мезотеліомі плеври повідомляється про можливість поліпшення

результатів лікування шляхом застосування методів біотерапії (лаферон, інтерлейкін), переважно у високих дозах [3].

Наше дослідження проводилося з метою вивчення ефективності комплексного етапного лікування при поширених формах злоякісної мезотеліоми плеври.

За період 2004–2005 року в Івано-Франківському обласному клінічному онкологічному диспансері комплексне лікування проведено у 3 хворих на поширені форми злоякісної мезотеліоми плеври.

Етапну хемопромене́ву терапію (ХПТ) здійснювали згідно з розробленою методикою: на першому етапі — комбінована ПХТ, яка включала внутріплевральне введення хемопрепаратів з наступною системною ПХТ. Методика внутріплевральної хемотерапії така: під місцевою анестезією 0,5%-вим розчином новокаїну виконували пункцію плевральної порожнини на боці ураження відповідно до даних рентгенограм (прямої і бічної) на рівні 4–5 міжреберних проміжків по середньоаксія́рній лінії з наступним введенням у плевральну порожнину тонкого поліхлорвінілового катетера (1–1,5 мм) на глибину 5–6 см та фіксацією його до шкіри кисетним шовковим швом.

Після повної евакуації плеврального випоту і направлення плевральної рідини на цитологічне дослідження хворих переводили у палату, де їм протягом 1,5–2 годин внутріплеврально вводили 30 мг доксорубіцину у 50–70 мл 0,9 %-вого розчину натрію хлориду. Під час інфузії і після неї хворі змінювали положення тіла в ліжку кожні 30 хвилин (4 рази).

Наступного дня пацієнтам проводили контрольну рентгеноскопію грудної клітки, а також видалення залишкової рідини з плевральної порожнини. Внутріплевральний катетер залишали до наступної евакуації такої рідини, що проводили на 7-й день. Якщо при цьому отримували певну кількість плевральної рідини (яку теж відправляли на цитологічне дослідження), повторно внутріплеврально вводили 30 мг доксорубіцину, наступного дня здійснювали рентгенологічний контроль та евакуацію залишкового вмісту рідини із плевральної порожнини, а катетер видаляли.

Хворі після контрольного дослідження показників крові отримували цикл системної ПХТ згідно зі стандартними схемами лікування мезотеліоми: мітомідин С — 10 мг/м², цисплатин — 60 мг/м², доксорубіцин — 60 мг/м².

Під час лікування контролювали наявність залишкового випоту у плевральній порожнині (пункція, контрольна рентгеноскопія ОГК) та показники крові, а також призначали відповідну супровідну терапію за показаннями. При позитивній динаміці процесу, відсутності випоту у плевральній порожнині хворих виписували на 3 тижні.

При черговій госпіталізації пацієнтів комплексно обстежували і за відсутності випоту та в разі стабілізації чи регресії процесу проводили ще 2–3 цикли системної ПХТ за схемою MDPL з інтервалом 3 тижні.

По завершенні курсу системної ПХТ після відповідної топометричної підготовки розпочинали етап ПТ, яку відпускали на ділянку середостіння та уражену половину грудної клітки, включаючи тотально легеню, за такою методикою: опромінювання половини грудної клітки, в тому числі й легеневої тканини, на гамма-терапевтичному апараті АГАТ-Р1 разовою дозою 1,6 Гр зустрічними фігурними полями по 5 фракцій на тиждень до СОД 20–22 Гр. Після перерви тривалістю 4 тижні проводили додаткове опромінення ділянки середостіння (за даними рентгенограм) зустрічними полями класичним дрібним фракціонуванням (2 Гр) до СОД 40 Гр.

Після закінчення курсу ПТ пацієнтів комплексно обстежували і в разі повної чи часткової ремісії проводили курси лаферонотерапії по 3 млн од. щоденно в/м до сумарної дози 30 млн од. — 3–4 курси з інтервалом 1 міс.

На завершення кожного етапу лікування оцінювали безпосередні результати за модифікованою шкалою ВООЗ [4], а віддалені результати — прямим методом [5].

Даною методикою проліковано 3 особи (2 чол. та 1 жін.). Всі хворі були госпіталізовані в онкологічний диспансер за направленнями спеціалізованих медичних установ Івано-Франківська, де їм проведено комплексне обстеження: клініко-лабораторні дослідження, рентгенографію ОГК, томографію, УЗД органів черевної порожнини, торакаоскопію із біопсією (2 хворим), торакотомію з біопсією (1 хворому), а також морфологічно підтверджено діагноз мезотеліоми та встановлено її форму. Було проведено консультації суміжних спеціалістів.

У табл. 1 наведено дані про ступінь поширення пухлинного процесу за системою TNM, а у табл. 2 відображено розподіл хворих за гістологічною структурою пухлини.

В одного хворого відзначався помірний синдром стиснення верхньої порожнистої вени, в одного —

Таблиця 1

Ступінь поширення у хворих пухлинного процесу за системою TNM

Ступінь поширення за TNM	Кількість хворих
T3N0M0	1
T4N2M0	1
T3N0M1	1
Разом	3

Таблиця 2

Розподіл хворих за гістологічною структурою пухлини

Морфологічна структура пухлини	Кількість хворих
Епітеліальна форма	2
Фібозна (веретенноклітинна) форма	1

«М» ураження передніх сегментів 6–7 ребер на боці ураження з патологічним переломом. У всіх захворювання супроводжувалося випітним плевритом, підтвердженим результатами цитологічного дослідження.

Наші клінічні спостереження показали, що всі пацієнти перенесли 1-й етап лікування без особливих ускладнень, без значних змін з боку гематологічних показників, зокрема рівня еритроцитів та лейкоцитів. Синдром стиснення верхньої порожнистої вени в одного хворого було усунуто. Ліквідацію випоту у плевральній порожнині у двох хворих відмічено після одноразового внутріплеврального введення хемопрепарату (30 мг доксорубіцину), а в одного хворого — після дворазового (60 мг доксорубіцину). Наступні цикли ПХТ пройшли без особливих ускладнень.

На період етапу ПТ у всіх пацієнтів було зафіксовано часткову ремісію. Променеву терапію всі перенесли задовільно, без особливих ускладнень та значних відхилень з боку параметрів периферичної крові. Як результат ПТ стабілізувався патологічний перелом 6–7 ребер у пацієнта з T3N0M1. Після завершення етапу ПТ 2 хворих отримали по 3 курси імунотерапії лафероном, один — 2 курси.

При контрольному зверненні та обстеженні визначено повну ремісію в двох осіб (з T3N0M1 і T3N0M0), та часткову ремісію у хворого з T4N2M0 (табл. 3). Станом на 01.01. 2006 р. живі всі хворі (одна — 15 міс. від початку лікування, другий — 13 міс., третій — 12 міс.) (табл. 4). Двоє пацієнтів частково відновили працездатність, один — залишився непрацездатним.

Таблиця 3

Дані контрольного обстеження хворих

Стадія захворювання за TNM	Регресія	
	повна	часткова
T3N0M0	1	—
T3N0M1	1	—
T4N2M0	—	1

Таблиця 4

Виживаність обстежених хворих

Стадія захворювання за TNM	Тривалість життя	
	1 р.	понад 1 р.
T3N0M0	—	1
T3N0M1	1	—
T4N2M0	1	—

Таким чином, використання наведеної методики лікування дозволяє надати більш ефективну допомогу хворим на таке серйозне захворювання, як злоякісна мезотеліома. Застосування розробленої методики не погіршує загального стану пацієнтів та не підвищує частоти ускладнень при проведенні ПХТ і ПТ; дозволяє поліпшити показники 1-річного виживання у хворих з даною локалізацією новоутворів.

З метою визначення доцільності застосування запропонованої методики у широкій практиці необхідне подальше вивчення її віддалених наслідків.

Література

1. Бычков М.Б. // *Рос. онкол. журн.* — 1997. — № 4. — С. 85–93.
2. *Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями: Рук-во для врачей / Под ред. В.И. Чиссова.* — М.: Медицина, 1989. — С. 235–289.
3. Бычков М.Б. // *Рос. мед. журн.* — 1999. — Т. 7, № 10. — С. 105–108.
4. Therasse P., Arbutck S.G., Eisenhauer E.A. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1997. — Vol. 92, № 3. — P. 205–214.
5. Березкин Д.П. *Изучение выживаемости и индивидуальный прогноз при злокачественных опухолях // Общая онкология: Рук-во для врачей.* — Л.: Медицина, 1989. — С. 608–632.

Л.О. Гайсенюк, Г.В. Кулініч, С.А. Амїразян,
С.М. Філіппова, Ю.А. Толкачов

*Институт медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України,
Харків*

Семіотика та діагностика пізніх ускладнень променевої терапії з боку серцево-судинної системи в онкологічних хворих

Signs and diagnosis of late cardiovascular complications of radiation therapy in cancer patients

Проведення променевої терапії (ПТ) онкологічних хворих у деяких випадках може призводити до розвитку ушкоджень різних органів і систем. Залежно від об'єму опромінення, поглинутої дози та інших факторів можуть виникнути місцеві або загальні променеві ураження, ступінь яких варіює від легких короткочасних проявів до тяжких довготривалих променевих ушкоджень із порушенням загального стану здоров'я хворих [1].

До пізніх променевих ускладнень відносять зміни, які виникають у термін після 3 міс. після дії іонізуючої радіації. Відзначено, що пізні променеві ускладнення з боку серцево-судинної системи можуть спостерігатися після проведення ПТ хворим на рак грудної залози (РГЗ), легень (РЛ) та лімфогранулематоз (ЛГМ). Розвиток пізніх променевих ускладнень негативно впливає на якість життя пацієнтів, які належать до тих, хто виступали з приводу онкологічного захворювання [2].

Серце — орган з повільно відновлюваними клітинними системами, що мають низьку мітотичну активність. Разом з тим, при звичайному радіотерапевтичному режимі фракціонування поглинута доза 40 Гр може спричинити дегенерацію міокарда, а доза понад 45–50 Гр призводить до розвитку перикардиту [3].

При опроміненні лише частини серця відзначено зростання толерантності грудного м'язу, але доза опромінення 60 Гр може спричинити дегенеративні зміни та фіброз в опроміненій зоні. Після терапевтич-

ного опромінення хворих на РГЗ, РЛ та ЛГМ радіаційне ушкодження серця може проявлятися у період від кількох місяців до кількох років [4, 5].

У зв'язку з цим питання своєчасної діагностики і вдосконалення засобів профілактики й лікування пізніх ускладнень ПТ набуває особливої наукової та практичної значущості. Саме цей шлях повинен забезпечити підвищення ефективності лікування патологічних процесів, зумовлених супутньою соматичною патологією та ускладненнями протипухлинної терапії в онкологічних хворих.

У роботі враховані дані обстеження, лікування і подальшого спостереження за 35 хворими на РГЗ та 30 — на ЛГМ. Обстеження проведено у строки від 3 до 36 міс. після закінчення лікування.

У дослідженні було використано дані клінічних, лабораторних та інструментальних методів. Поглиблене терапевтичне обстеження включало ретельне вивчення стану серцево-судинної системи шляхом аналізу скарг пацієнтів, проведення детального спостереження з урахуванням результатів об'єктивних методів досліджень та висновків суміжних спеціалістів.

При лікуванні хворих на РГЗ II та III стадій ПТ застосовували в плані перед- та післяопераційного опромінювання. Передопераційне опромінювання пухлини грудної залози, надключичних, пахвових та парастернальних лімфовузлів проводили за методикою дрібного фракціонування: разові дози склали 2 Гр, сумарні — на пухлину та регіонарні лімфовузли — 40 та 45 Гр, відповідно. Лікування тривало від 30 до 33 днів.

Хворим на ЛГМ променеву терапію призначали після 3–6 курсів хемотерапії. Програма ПТ передбачала опромінення зон ураження та субклінічних зон. Проводили опромінювання медіастинальних, над- та підключичних, пахвових лімфовузлів. Дистанційну ПТ проводили в режимі класичного дрібного фракціонування. Сумарна доза складала 35–40 Гр. Після закінчення ПТ проводили хемотерапію сумарною кількістю 6 курсів.

На подальших етапах лікування застосовували поліхемотерапію загальноприйнятими методами лікування, згідно з локалізацією процесу та стадією захворювання.

Верифікацію променевих змін кардіальної системи в онкологічних хворих здійснювали за допомогою комплексного клініко-інструментального дослідження з подальшим динамічним контролем за станом здоров'я пацієнтів. В жодному із спостережень не було виявлено перевищення загальноприйнятих толерантних доз опромінення, яке проводилося за стандартними методиками щодо конкретної нозології та локалізації.

Клінічні прояви ураження серця у пацієнтів з пізніми променевими ускладненнями мали неспецифічний характер та характеризувалися розвитком певних суб'єктивних та об'єктивних ознак. У хворих з'являлися скарги на болі у ділянці серця, відчуття перебоїв у його роботі, серцебиття, задишку при незначному

фізичному навантаженні, наявність набряків на нижніх кінцівках, загальну слабкість.

Проведення електрокардіографічного моніторингу онкологічних пацієнтів, які зазнали опромінення серцевого м'язу в діапазоні доз 35–40 Гр під час ПТ, слід вважати одним із найважливіших методів дослідження стану серцево-судинної системи у віддалений термін. При цьому у пацієнтів із кардіальним ризиком зареєстровано значне погіршення основних ЕКГ-показників, що проявлялося зниженням вольтажу ЕКГ у переважній більшості спостережень (90 %): сумарна амплітуда зубців R через 3–24 міс. після лікування становила 56,5 та 51,4 мм, вольтаж зубця T — 13,5 та 11,5 мм, відповідно, що, з нашого погляду, відбиває більшу значущість динаміки зубця T як діагностичного критерію стану серцевого м'язу та ступеня його дисфункції.

Проведення ехокардіографічних та рентгенологічних досліджень у більшості обстежених виявило ознаки гіпертрофії лівого шлуночка. Ехокардіографічне збільшення товщини стінки міокарда лівого шлуночка понад 10–11 мм завжди підтверджувалося даними ЕКГ у вигляді класичних ознак: R1–S3, R6>R5>R4.

Динамічний аналіз ЕКГ дозволив виявити найбільш поширені зміни у віддалений термін обстеження (від 3 міс. до 2 років), а саме: зміни зубця Q, гіпертрофію лівого шлуночка, депресію зубця T, синусову тахікардію, блокаду ніжок пучка Гіса, суправентрикулярну екстрасистолію, шлуночкову екстрасистолію I–II класу, миготливу аритмію.

Вагомими маркерами прогресування серцево-судинної патології у віддалений термін після комплексного лікування слід вважати порушення ритму та провідності, чіткі ЕКГ-ознаки ішемії у вигляді порушень процесів реполяризації, зниження вольтажу або інверсії зубця T.

Виділено найбільш поширені ЕКГ-синдроми у пацієнтів на віддаленому етапі післяпроменевої терапії: порушення ритму та провідності (часткова блокада правої ніжки пучка Гіса, вентрикулярна екстрасистолія, синусова тахікардія, атріовентрикулярна блокада I ступеня, ектопічний передсердний ритм, блокада лівої ніжки пучка Гіса); ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка; зниження трофіки міокарда; порушення процесів реполяризації ішемічного характеру. Частота та глибина змін залежали від віку хворих, стадії захворювання, наявності кардіальної патології в анамнезі.

Одним із найінформативніших методів обстеження на сучасному етапі є моніторування ЕКГ за Холтером, яке дозволяє чітко візуалізувати відхилення у стані серцево-судинної системи. Дослідженню підлягають хворі, які мають високий ризик кардіальних ускладнень, передусім порушень ритму та провідності. При аналізі добової ЕКГ у цієї категорії пацієнтів виявлено наявність тахікардії: денна частота серцевих скорочень становила ($91,40 \pm 11,54$) уд./хв, нічна — ($75,80 \pm 11,64$) уд./хв. У переважній більшості обсте-

жених ектопічних порушень ритму не зареєстровано. У деяких хворих з супутніми ішемічною хворобою серця (ІХС) та артеріальною гіпертензією (АГ) виявлена політопна екстрасистолічна, переважно шлуночкова, аритмія — близько 440 шлуночкових (0,39 %) і 60 надшлуночкових (0,05 %) екстрасистол.

При аналізі спектральних характеристик серцевого ритму в 40 % випадків (на фоні погіршення загального стану хворих) встановлено зниження загальної потужності спектра. В дослідженій групі хворих вагомим епізодів депресії або елевації сегмента ST не зареєстровано. Аналіз тривалості інтервалів QT протягом доби не виявив імовірних відхилень від нормативних показників.

Дослідження стану центральної гемодинаміки проведено за допомогою методу тетраполярної реографії. При цьому відзначено, що у пацієнтів групи підвищеного кардіального ризику переважав гіпокінетичний тип гемодинаміки — 52 особи (80 %). Виявлені зміни слід розглядати як захисну реакцію, оскільки збільшення ударного об'єму серця створює підвищене динамічне навантаження на міокард і може розцінюватися як маркер несприятливого прогнозу стану серцево-судинної системи.

Зниження кардіальних параметрів у віддалений термін після опромінення пов'язане з ураженням капілярної стінки, що призводить до розвитку ішемії та міокардіальних фіброзів. Згідно з нашими спостереженнями, найбільш ранні зміни можуть розвинутися через 120–180 днів після опромінювання, за умови, що в опроміненій об'єм потрапило не менше 50 % органа. Це має вирішальне значення при лікуванні патології, коли йдеться про опромінення органів середостіння.

Найбільш вагомими факторами серцево-судинного ризику в онкологічних хворих у післяпроменевому періоді слід вважати: дозу опромінення та об'єм серцевого м'язу, високі кумулятивні дози кардіотоксичних хемопрепаратів, наявність супутньої патології у вигляді АГ, цукрового діабету, ІХС з епізодами порушення ритму в анамнезі, ожиріння, самостійне збільшення фізичних навантажень.

Слід зазначити, що розповсюдженість змін ЕКГ-параметрів, які корелюють з прогресуванням серцево-судинної патології, вимагає призначення адекватного медикаментозного лікування.

За результатами проведеного дослідження, призначення медикаментозної «кардіальної» терапії потребували більше половини пацієнтів (38 осіб). При цьому лише у 19 з них терапія була спрямована на нормалізацію стану гемодинаміки у зв'язку з частими екстрасистолами і/або значним погіршенням ЕКГ з чіткими ознаками ішемії певного відділу лівого шлуночка. Найчастіше в практиці було застосовано блокатори кальцієвих каналів, селективні бета-адреноблокатори, нітрати пролонгованої дії.

Пацієнти з супутньою патологією у вигляді АГ і/або ІХС стабільного або повільно прогресуючого

перебігу потребували постійного прийому медикаментів «кардіальної групи». При цьому перевагу надавали інгібіторам АПФ у поєднанні з блокаторами кальцієвих каналів та діуретиками.

В онкологічних хворих на віддаленому етапі після проведення ПТ спостерігається розвиток ускладнень з боку серцево-судинної системи. При цьому клінічні прояви ураження серця у пацієнтів з пізніми променевими ускладненнями мають неспецифічний характер.

Проведення електрокардіографічного моніторингу онкологічних пацієнтів слід вважати одним із найважливіших методів дослідження стану серцево-судинної системи у віддалений післяпроменевий період. Виділені найбільш вагомі маркери прогресування серцево-судинної патології, а саме: порушення ритму та провідності, чіткі ЕКГ-ознаки ішемії у вигляді порушень процесів реполяризації, зниження вольтажу, інверсія зубця Т.

Для повноцінного динамічного спостереження за станом серцево-судинної системи необхідне кратне обстеження пацієнтів з використанням як класичних, так і сучасних інструментальних методів: ЕКГ з комп'ютерним опрацюванням даних; Холтеровського моніторингу ЕКГ; тетраполярної реографії за Тищенко; рентгенологічного дослідження органів грудної клітки.

Пацієнти з наявністю факторів кардіального ризику на віддаленому етапі лікування вимагають постійного контролю за станом серцево-судинної системи (обстеження двічі на рік) і тривалого медикаментозного лікування, здатного поліпшити стан здоров'я та якість життя осіб даного контингенту.

Література

1. Клеппер Л.Я. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* — 1997. — Т. 41, №1. — С. 47–51.
2. Chen M., Yang C., Wu C. et al. // *J. Formos. Med. Assoc.* — 1991. — Vol. 90, № 4. — P. 298–402.
3. Gustavsson A., Eskilsson J., Landberg T. et al. // *Ann. Oncol.* — 1990. — № 1. — P. 355–363.
4. Балашов А.Г., Мясников А.А., Полежаев Ю.Н., Хейфиц А.Н. // *Тер. арх.* — 1999. — № 12. — С. 12–14.
5. Ковальов В.Б., Височина І.Ф. // *УРЖ.* — 2000. — Т. VIII, вип. 2. — С. 150–152.

М.А. Добровольський, Л.П. Іванова,
Н.В. Марцинковська, Н.І. Рябченко,
Л.В. Коротинська

Одеський обласний онкологічний диспансер

З досвіду комбінованого й комплексного лікування сарком м'яких тканин

The experience of combination and multimodality treatment for soft tissue sarcoma

У структурі злоякісних пухлин людини на саркоми м'яких тканин припадає близько 1%. Майже з однаковою частотою вони зустрічаються в осіб незалежно від статі, але з невеликим переважанням серед жінок (5 : 4).

Найвища захворюваність в людей віком 20–30 і 40–50 років, а в цілому по Україні вона становить 4,6 на 100 тис. населення.

Характерною рисою сарком м'яких тканин є схильність до рецидивів навіть після виконання найрадикальніших операцій. Хірургічне лікування, доповнене променевою терапією, дозволяє знизити частоту рецидивів, а в значній кількості хворих виконати органозберігальні операції. Однак віддалені результати лікування залишаються незадовільними: більше половини хворих помирають від віддалених метастазів. У зв'язку із цим застосовується загальний вплив на перебіг хвороби за допомогою хемотерапії, внаслідок чого лікування стає комплексним.

Ми поставили собі за мету проаналізувати результати лікування сарком м'яких тканин при застосуванні різних методів комбінованої й комплексної терапії.

Було узагальнено результати лікування 65 хворих з діагнозом саркома м'яких тканин. З них жінок — 34 (52%), чоловіків — 31 (48%).

Про розподіл пацієнтів за віком можна судити з табл. 1.

Таблиця 1

Розподіл хворих на саркому м'яких тканин за віком

Кількість хворих	Вік, років				
	20–30	31–40	41–50	51–60	61 і більше
65	24 (37%)	8 (12%)	28 (42%)	3 (5%)	2 (4%)

Для призначення лікування сарком обов'язкова гістологічна верифікація діагнозу з визначенням ступеня диференціації пухлини, виділення гістологічних типів та поділ процесу на стадії. За даними медичної статистики, найчастіше звертаються хворі з II стадією захворювання (у нашому випадку це 34 пацієнти (52%), хоч відзначається й достатнє виявлення пацієнтів з I стадією (19 чоловік, що склали 29%). Хворих із занедбаними формами захворювання (III, IV стадії), що одержали комбіноване лікування, за час нашого спостереження виявлено небагато — 12 осіб (19%). Це відбито в табл. 2.

Таблиця 2

Розподіл хворих за стадіями захворювання

Стадія	Хворі	
	кількість	відсоток
I	A	8
	Б	11
II	A	12
	Б	22
III	8	12
IV	4	7
Разом	65	100

Спільними ознаками, характерними для усіх сарком м'яких тканин, є високий відсоток рецидивування та ранні метастазування (частіше гематогенні), що зумовлено гістологічною формою пухлини. Найбільш

злюжисні низькодиференційовані саркоми метастазують найчастіше в регіонарні лімфовузли, легені (синовіальна саркома, фіброзна гістіоцитома, рабдоміосаркома та інші), відносно сприятливий прогноз мають хворі з фібро-, ліпо-, хондросаркомама.

Розподіл хворих за гістологічними формами пухлини подано в табл. 3.

Таблиця 3

Розподіл хворих за гістологічними формами пухлини

Морфологічний варіант пухлини	Хворі	
	кількість	відсоток
Фіброзна гістіоцитома	14	21
Нейробластома	4	7
Саркома сухожилля	2	4
Фібросаркома	11	17
Ліпосаркома	12	8
Лейоміосаркома	9	14
Епітеліоїдна гемангіоендотеліома	3	5
Хондросаркома	5	7
Синовіальна саркома	5	7
Разом	65	100

Саркоми м'яких тканин можуть виникнути в будь-якій ділянці людського тіла. За даними різних авторів [1], понад 40 % усіх сарком м'яких тканин локалізуються на нижніх кінцівках, причому 75 % з них — на стегні й в зоні колінного суглоба. Верхні кінцівки є місцем виникнення сарком у 15–20 % хворих. Таким чином, 60 % сарком м'яких тканин локалізуються на кінцівках, близько 30 % — на тулубі, 10 % — на голові й шиї, що видно з табл. 4.

Таблиця 4

Розподіл хворих за локалізацією пухлини

Локалізація		Хворі	
		кількість	відсоток
Ділянка голови, шиї		7	11
Тулуб		18	28
Кінцівки	нижні	32	49
	верхні	8	12

Для уточнення гістоструктури пухлини й поширеності основного процесу використовували такі методи діагностики:

цитологічне дослідження пухлини, а при його неінформативності трепано-, або відкрита біопсія пухлини;

УЗД зони локалізації пухлини, передбачуваних шляхів метастазування;

КТ, МРТ анатомічної зони ураження;

ФГ органів грудної клітки.

Тактику лікування кожного хворого відпрацьовувала комісія: хірург-онколог, радіолог, хемотерапевт. Всі хворі були прооперовані: просте висічення пухлини — 23 пацієнти (35 %), широке висічення пухлини — 34 (53 %), радикальна (органозберігальна) операція — 5 (7 %), ампутація кінцівок — 3 пацієнти (5 %).

Всі хворі одержували променеве лікування після верифікації основного процесу й загоєння післяопераційної рани.

Способи променевої терапії, застосовані в процесі нашого дослідження, наведено в табл. 5.

У більшості випадків хворі переносили опромінювання задовільно. Але у процесі лікування, як перед-, так і післяопераційного, відзначалися променеві реакції: променеві дерматити (23 пацієнти — 35 %), епідерміти (4 пацієнти — 7 %). Залежно від термінів виникнення й ступеня вираженості призначали симптоматичну терапію (вітамінізовані мазі, антигістамінні препарати, знеболювальну терапію, антиоксиданти).

Невід'ємною частиною комплексного лікування сарком м'яких тканин є хемотерапія, також спрямована на пригнічення субклінічних метастазів, збільшення безрецидивного періоду у хворих із саркомама м'яких тканин і поліпшення якості їхнього життя.

Хемотерапію проводили 10 хворим в ад'ювантному режимі за схемою: епірубін (фарморубін) у дозі 60 мг/м² — 1–2-й дні; іфосфамід 1,8 г/м² — 1–5-й дні з месою та філграстима — 300 мкг на добу 8–15-й дні.

Проведення 5 курсів щотрижніжні продемонструвало вірогідне збільшення безрецидивної та загальної виживаності.

У неoad'ювантному режимі 14 хворих одержували лікування за схемою МАІД (месна + доксорубін + іфосфамід + дакарбазин).

У спостережуваних нами хворих, внаслідок проведеного комплексного лікування, досягнуто збільшення безрецидивної виживаності до 16 місяців і загальної — до 46.

Таблиця 5

Способи променевої терапії, застосовувані при лікуванні хворих

Вид опромінювання	Хворі		СОД, Гр	Відсоток
	кількість	відсоток		
Передопераційне	4	7	Режим великого, середнього фракціонування 40–50	57
Перед/післяопераційне	38	57	70	31
Післяопераційне	20	31	60–70	5
Паліативне	3	5	40–45	5

За даними нашого досвіду загальне 3-річне виживання хворих із саркомами м'яких тканин, при проведенні комбінованого лікування, складає 62 %, після комплексного лікування — 68 %, що відповідає даним літератури [2].

Таким чином, лікування хворих із саркомами м'яких тканин — складне завдання, яке лікар має розв'язувати на всіх етапах розвитку захворювання.

Комплексне протипухлинне лікування може забезпечити ремісію, продовжити життя хворого або поліпшити його якість навіть у пацієнтів із вираженою генералізацією пухлинного процесу.

Література

1. Пугабейкер П.Х., Малауэр М.М. *Хирургия сарком мягких тканей и костей / Пер. с англ.* — М.: Медицина, 1996. — С. 440.
2. Киселева Э.С., Голдобенко Г.В., Канаев С.В. *Лучевая терапия злокачественных опухолей.* — М.: Медицина, 1996. — С. 257–370.

М.А. Добровольський, Л.П. Іванова,
С.Г. Свириденко, Л.В. Горянська

Одеський обласний онкологічний диспансер

Променева терапія раку шкіри голови (методика, варіанти фракціонування, роль у комбінованому лікуванні)

Radiation therapy for head skin cancer (methods, fractionation variants, role in multimodality treatment)

У структурі онкологічних захворювань рак шкіри (РШ) займає третє місце після раку шлунка й легень. В Одеському регіоні ця патологія посідає перше місце серед злоякісних новоутворів. Цей факт можна пояснити й тим, що одним із причинних факторів є тривалий вплив ультрафіолетового випромінення. Переважна локалізація пухлини — шкіра голови (80 %) і, в першу чергу, — шкіра обличчя.

При лікуванні РШ застосовують різні методи: хірургічні (оперативне втручання; кріогенна, лазерна деструкція та ін.), променеві, лікарську терапію та їх комбінації.

Зважаючи на те, що найчастішою локалізацією РШ є обличчя, яке становить ділянку зі складним анатомічним рельєфом, хірургічне лікування не завжди можливе в радикальному обсязі.

У лікуванні даної патології провідним методом є променева терапія (ПТ), зокрема, короткодистанційна рентгенотерапія, яку застосовують самостійно або як компонент комбінованого лікування.

Протягом останніх 3 років короткодистанційну рентгенотерапію одержали 1366 хворих на рак шкіри голови (РШГ).

При аналізі даних таблиці відзначається порівняна стабільність частоти даної патології протягом 2003–2004 рр., хоча зберігається тенденція останнього п'ятиріччя до збільшення числа хворих на РШ (280 хво-

Розподіл хворих за поширеністю первинної пухлини

Поширеність пухлини, стадія	Кількість хворих за роками, n		
	2003	2004	2005
T1	382	389	435
T2	48	50	38
T3	2	—	2
T4	5	7	8
Разом	437	446	483

рих у 2000 році, 368 — у 2001, 422 — у 2002 році, що пройшли курс лікування в кабінеті короткодистанційної рентгенотерапії).

Слід зазначити, що збільшення захворюваності на РШ відбувається за рахунок випадків I стадії, що свідчить про ранню діагностику даної патології.

У більшості хворих із пухлинами T4 процес локалізувався на ділянці носа, вушних раковин і супроводжувався різним ступенем руйнування хряща.

Лікування пройшли 1286 первинних хворих; з рецидивами після хірургічних методів лікування — 69, після ПТ, проведеної в різні роки, — 11 осіб.

Діагноз верифікований у всіх пацієнтів: за даними морфологічних досліджень переважав базально-клітинний рак — 51,2 %, плоскоклітинний рак склав 39,2 %, метатиповий рак — 9,6 %.

У 197 хворих мав місце множинний синхронний РШ (у 2005 р. кількість таких пацієнтів збільшилася на 28 %, порівняно з двома попередніми роками).

Хворим із початковими стадіями процесу проводили короткодистанційну рентгенотерапію в плані самостійного курсу за радикальною програмою.

До визначення разових і сумарних доз підходили диференційовано. Оптимальну дозу опромінення для кожного хворого встановлювали індивідуально, залежно від морфологічної будови пухлини, локалізації, швидкості її резорбції у процесі лікування й характеру місцевої променевої реакції.

При базаліомі й плоскоклітинному РШ разова доза (РД) становила 3,6–4,0 Гр при ритмі опромінення 5 фракцій за тиждень. Разову дозу 3,6–3,8 Гр підводили при розташуванні пухлини з близьким приляганням хряща й кістки (вушна раковина, крило носа, перенісся, чоло, волосиста частина голови). Сумарну осередкову дозу (СОД) при базаліомі доводили до 50–52 Гр, при плоскоклітинному раці — до 55–58 Гр.

Використання моделі ЧДФ при короткодистанційній рентгенотерапії дозволило оптимізувати режими опромінення й поряд із класичною схемою лікування (5 фракцій за тиждень) проводити опромінення три, два або один раз на тиждень з РД 5–6 Гр × 9–8 (3 рази на тиждень), РД 9–10 Гр × 3 (раз на тиждень), СОД 27–30 Гр (ВДФ у межах толерантності опромінованих тканин).

Такі режими опромінення мають значення для осіб похилого віку, які становлять основний контингент амбулаторних хворих у кабінеті короткодистанційної рентгенотерапії.

У пацієнтів з Т3–Т4 використовували поєднану ПТ, яка складалась із двох етапів: перший етап — дистанційна гамма-терапія РД 2,0–2,5 Гр (5 опромінь на тиждень) до СОД 30–40 Гр. Після перерви в 2–3 тижні, як правило, відбувалася значна регресія пухлини, що дозволяло продовжити лікування на короткодистанційному рентгенотерапевтичному апараті. В інших випадках проводили гамма-терапію до СОД 55–60 Гр.

Результати ПТ раку шкіри залежать від багатьох факторів, зокрема, від поширеності процесу й від розташування первинної пухлини. Так, при локалізації процесу в ділянці повік, носа, вушних раковин створюються певні труднощі для рівномірного підведення дози через складність анатомічного рельєфу, що надалі може стати причиною появи рецидиву захворювання.

Стійке виліковування первинного осередку при поширеності пухлинного процесу Т1 спостерігалось в 98,4 % випадків, при Т2 — 93,4 %, при Т3, Т4 — 83,3 %.

У первинних хворих, які одержали ПТ, рецидиви з'явилися в 17 (1,3 %) випадках. В основному рецидиви локалізувалися по краю раніше опроміненої ділянки шкіри, тому без особливого ризику був проведений повторний курс ПТ (9 хворим) з позитивними результатами, або хірургічне лікування (висічення пухлини, кріодеструкція, електроексцизія).

У 7 (10,1 %) осіб рецидиви з'явилися після комбінованого лікування, проведеного 69 пацієнтам, які отримали ПТ, з рецидивами після хірургічних методів лікування.

У 10 хворих відзначалися резидуальні пухлини, зумовлені, очевидно, радіорезистентністю ракового процесу, і їх було виліковано хірургічно.

Метастази в регіонарних лімфовузлах виникли у 5 хворих у різні терміни спостереження.

Отже, на підставі проведеного дослідження можна зробити такі висновки.

Тенденція до щорічного збільшення кількості хворих на РШ надає актуальності питанням ранньої діагностики й удосконалення методів лікування даного захворювання. Променева терапія, навіть виконувана самостійно, завдяки високій ефективності, позитивному косметичному й функціональному ефектам є оптимальним методом лікування даної патології. У плані комбінованого лікування РШГ променеву терапію доцільно застосовувати при рецидивах пухлинного процесу після хірургічного лікування, санаційних операцій, при умовно радикальному характері оперативного втручання.

Ю.В. Думанський, Н.Г. Семікоз,
В.Г. Теряник, І.І. Фефелова,
Ю.В. Тюменцева, В.В. Комендант,
Н.Т. Нільсен

*Донецький державний медичний університет
ім. М. Горького,*

Донецький обласний протипухлинний центр

Досвід лікування меланом шкіри Experience of skin melanoma treatment

На сьогодні меланома посідає одне з найзначніших місць серед високозлоякісних пухлин, оскільки їй властиві агресивні особливості росту, схильність до раннього метастазування і високий ступінь інвазії. Статистичні дані свідчать, що за останні 20 років захворюваність зросла на 1–4 %. На момент діагностування захворювання у 25 % спостережень вже існують метастази, при цьому у 1/3 хворих виявляються віддалені метастази. Виявлення вторинних змін асоціюється з несприятливим прогнозом, тривалість життя цієї категорії хворих коливається від 4 до 9 місяців при 5-річному виживанні менше 5 %. Останнім часом простежується тенденція до швидкого розповсюдження процесу і раннього метастазування, що, ймовірно, пов'язано з посиленням канцерогенної дії сонячного опромінення, впливу інших несприятливих факторів, а також підвищення радіоактивного фону.

Пігментним злоякісним пухлинам властива велика різноманітність клінічної картини. Це проявляється у різній формі, забарвленні, величині, консистенції та розмірах злоякісного новоутвору. Виникає меланома з меланоцитів і може зустрічатися у багатьох органах і тканинах, але, головним чином, утворюється на шкірі. У більшості випадків в обстежених пацієнтів первинна меланома розвивалася на місці пігментних невусів.

Серед діагностичних методів, спрямованих на виявлення меланоми шкіри, найкращим вважають цитологічне дослідження — єдиний морфологічний і найбільш безпечний метод для хворого. Можливість такого дослідження зумовлена особливостями будови меланом, які характеризуються слабо вираженим зчепленням між пухлинними клітинами, що може сприяти ранньому і швидкому їх відриву під впливом навіть незначної травми. Щоб уникнути цього, з поверхні пухлини беруть відбитки. Цей метод проводиться усім хворим до початку лікування. Після оперативного лікування зіставлення цитологічних і гістологічних заключень показало високу точність методу, тому його обрали провідним для встановлення доопераційного діагнозу. Остаточний діагноз формують після одержання гістологічного заключення, інформація про глибину інвазії має велике практичне і прогностичне значення, а також дозволяє класифікувати меланому за W. Clark. Найбільший відсоток серед пролікованих склали хворі із 3 ст. — 35,4 % і 2 ст. — 27,6 %, менший — з 5 ст. (18,7 %) і 1 ст. (3 %).

Основним методом лікування меланом шкіри є хірургічний. В лікуванні даної патології він практич-

но досяг досконалості. Покращити віддалені результати можна, якщо знизити репродуктивність, життєздатність і можливість дисемінації під час оперативного втручання, що дозволяє перешкоджати приживленню, утворенню рецидивів і метастазів. Такого ефекту дозволяє досягти променева терапія (ПТ). Радіобіологічні дослідження показали достатню радіочутливість багатьох меланомних клітин, особливо при використанні високих доз іонізувального випромінювання за фракцією. Проведення ПТ дозволяє покращити результати лікування злоякісної меланоми шкіри шляхом використання великофракційного інтенсивного передопераційного опромінення, лікування зон регіонарного лімфовідтоку і проведення післяопераційної ад'ювантної, системної багатокурсової поліхемотерапії.

В Донецькому обласному протипухлинному центрі проведено дослідження історій хвороби пацієнтів, які одержали лікування в 2000 р. з приводу вперше виявленої меланоми шкіри — 65 осіб, 61 % яких склали жінки віком 35–55 років. Найбільшого піку захворюваність досягла у віці 45–50 років, що збігається з періодом гормональної перебудови в організмі, і тільки 3 жінки захворіли на меланому у віці 20–25 років. Решту 49 % склали чоловіки вікової категорії від 40 до 70 років. Дослідження показало, що більш раннє прогресування процесу у жінок траплялося в 3,5 рази частіше, ніж у чоловіків.

На підставі описаних вище спостережень можна виявити залежність частоти виникнення меланоми від віку, схильність до більш злоякісного перебігу процесу у жінок, ніж у чоловіків.

З різних інформаційних джерел і численних спостережень випливає, що меланома шкіри частіше зустрічається на відкритих ділянках тіла, обличчі і верхніх кінцівках, які більше піддаються сонячному опромінюванню і впливу інших несприятливих факторів. У нашій групі хворих меланома частіше зустрічалась на тулубі — 43 %, на нижніх кінцівках — 27,6 %, і рідше на верхніх кінцівках — 15,6 %, на обличчі — 13,8 %.

Досліджувані хворі з первинною меланомою шкіри розподілялися за стадіями таким чином: T1N0M0 — 12 хворих, T2N0M0 — 21, T3N0M0 — 11, T1–3N1–3M0 — 12, T1–3N0M0 — 2, T4N0M0 — 6 хворих.

Найбільший відсоток серед пролікованих склали пацієнти з 3 ст. — 35,4 % і 2 ст. — 27,6 %, менший — з 5 ст. (18,7 %) і 1 ст. (3 %) — стадіювання за W. Clark.

В плані комплексного лікування проводили передопераційний великофракційний курс ПТ. Вибір методу лікування багато в чому залежав від величини пухлини та екзофітного компонента. Хворі одержували близькофокусну рентгенотерапію на апараті РУМ-21 у разовій осередковій дозі (РОД) 10 Гр і сумарній осередковій дозі (СОД) 50 Гр, ритм опромінювання щоденний. Наступної доби проводили оперативне зсічення первинного осередку. В такому ж ритмі опромінювали хворих з локалізацією меланоми

на шкірі обличчя та шиї, на фоні монохемотерапії дакарбазином по 2 мг. У хворих, пролікованих за цим методом, протягом 5 років місцеві рецидиви не спостерігалися.

Якщо величина екзофіту досягала більше 9 мм, то застосовували дистанційну гамма-терапію на апараті РОКУС-М 126. Перед початком опромінювання всі пацієнти проходили рентгенотопометричне дослідження. Первинну пухлину опромінювали в РОД 5 Гр, СОД 25 Гр з двох тангенційних полів, що значно зменшує променеве навантаження на підлеглі здорові тканини, крім пухлини до поля опромінення додають 2–3 см здорових тканин. Останніми роками з добрим ефектом для лікування меланоми використовували РОД 5,8 Гр, СОД 29 Гр. При виявленні збільшених лімфатичних вузлів їх включають до обсягу опромінення, у першому випадку лімфовузли опромінюють РОД 4 Гр, СОД 20 Гр, у другому — РОД 5 Гр, СОД 25 Гр.

Вибір сумарної дози опромінення післяопераційного курсу залежить від радикальності проведеного хірургічного лікування. До поля опромінення включають ложе видаленої пухлини, післяопераційний рубець із захопленням 4 см здорових тканин як зони ймовірного субклінічного поширення пухлинних клітин. При радикально виконаному хірургічному втручанні ПТ проводять РОД 2,5 Гр, СОД 40–45 Гр з двох тангенційних полів у статичному режимі. Якщо ж операція проведена під місцевою анестезією або по краю зсіченого матеріалу були виявлені пухлинні клітини, то післяопераційний курс лікування складається з двох етапів при РОД 2,5 Гр до СОД 55 Гр.

Питання щодо проведення профілактичного опромінення і видалення лімфатичних вузлів досі залишається не розв'язаним остаточно і викликає дискусію між прихильниками і супротивниками профілактичного лікування. Прихильники вважають, що не всім доцільно проводити профілактичне лікування лімфатичних вузлів, проте у хворих з мікрометастазами воно здатне попередити подальші процеси дисемінації з цього осередку; опоненти ж дотримуються тактики очікування і спостереження. Ці погляди ґрунтуються на тому, що близько 20 % хворих у 1-й і 2-й стадіях хвороби можуть мати клінічно не визначені мікрометастази, отже, решта 80 % піддаватимуться лімфаденектомії марно. На підставі даних аналізу віддалених результатів лікування хворих на меланому шкіри ми дійшли висновку, що проводити профілактичне опромінення лімфатичних вузлів необхідно тільки при наявності несприятливих прогностичних ознак, таких як укривання виразками пухлини, попередня травма невуся, наявність мацерації або сателітів, високий ступінь інвазії за Кларком і близьке розташування пухлини біля регіонарного лімфатичного колектора. У проведенні профілактичного опромінення використовують метод дрібного фракціонування РОД 2–2,5 Гр, СОД 40 Гр.

Розповсюджена форма меланоми шкіри за місцевим процесом спостерігалась у 9,2 % пацієнтів. Ліку-

вання в даному випадку проводять у два етапи. На 1-му етапі хворого опромінюють з двох тангенціальних полів РОД 2,5 Гр, СОД 40 Гр, на фоні проведення поліхемотерапії (ПХТ). Після трьох тижнів перерви починається 2-й етап лікування: РОД 2,5 Гр, СОД 22,5 Гр, що за 2 етапи складає 70 Гр класичного фракціонування. При наявності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах їх опромінюють паралельно в РОД 2,5 Гр, СОД 40 Гр. Якщо показники крові задовільні, а загальний стан хворого дозволяє продовжити лікування, відразу після ПТ починають ПХТ, на фоні якої потім підключають імунотерапію з гормонотерапією. Якщо ж спостерігається значний регрес первинної пухлини або стабілізація процесу при відсутності віддалених метастазів, через 4 тижні після опромінення лімфовузлів проводиться лімфаденектомія. У разі виявлення після хірургічного лікування рТ4 — проведення профілактичного опромінення найближчого колектора лімфатичних вузлів обов'язкове, РОД 2,5 Гр, СОД 40 Гр.

Лікування генералізованих форм меланом шкіри починають з ПХТ (від 3 до 6 курсів), імунотерапії і гормонотерапії. У цьому випадку застосовують схеми, що складаються з декількох препаратів: дакарбазин, цисплатин, вінбластин. В комбінації з ПХТ призначали лаферон по 3 млн ОД і тамоксифен по 20—100 мг/добу. Існує достатньо припущень про механізм синергізму тамоксифену з комбінацією дакарбазину і карбоплатину, в лікуванні меланоми ремісії одержані у 55 % хворих. Нові отримані дані свідчать, що поєднання дакарбазину з тамоксифеном в дозах 20—100 мг/м² на добу дає вірогідно більш високі лікувальні результати при дисемінованій меланомі, порівняно з одним дакарбазиним, особливо у жінок. Тільки при метастазах у головний мозок лікування починають з опромінювання головного мозку на фоні тамоксифену, з подальшим приєднанням хемопрепаратів з включенням до схеми ломустину або темодалу. Аналізуючи дані історій хвороби, зокрема результати лікування досліджуваних, можна відзначити кращі результати серед хворих, які одержали лікування в комплексі.

Підводячи загальні підсумки лікування та спостереження хворих, слід підкреслити, що комплексний підхід до проблем лікування меланоми шкіри виправданий, а результати подають надію. Проте взагалі прогноз залишається несприятливим і залежить від ряду факторів, розміру пухлини, глибини інвазії, форми росту, локалізації, наявності метастазів. П'ятирічне виживання при комплексному лікуванні меланоми невеликих розмірів складає 70 %, при наявності регіонарних метастазів цей показник різко знижується до 15—20 %, а при віддалених метастазах прогноз дуже несприятливий. Щоб уникнути факторів, які обтяжують прогноз, необхідне проведення своєчасної діагностики, усунення передмеланомних процесів, проведення адекватного лікування на ранній стадії її розвитку, а також удосконалення підходів та методів лікування.

Е.А. Дьоміна ¹, В.С. Іванкова ²,
Г.М. Шевченко ²

¹Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України,

²Інститут онкології АМН України, Київ

Радіобіологічні та клінічні ефекти нейтронів

Radiobiological and clinical effects of neutrons

Відомо, що променева терапія (ПТ) — один із провідних методів у боротьбі з раком, оскільки застосовується у 70 % онкологічних хворих [1]. При цьому самостійне використання рідкоіонізувального випромінювання у ПТ у ряді випадків виявляється не ефективним через наявність клітин, резистентних до дії випромінень із низькою лінійною передачею енергії. Радіорезистентність формується за рахунок гіпоксичного стану пухлинних клітин і перебування їх у певних періодах клітинного циклу, здатності до репарації радіаційних ушкоджень та інших чинників. Використання нейтронів у радіаційній онкології має ряд переваг з огляду на високі параметри енерговиділення цими випромінюваннями у тканинах, просторовий розподіл поглинутої дози, економічний чинник тощо. Нейтронна терапія ефективна при таких резистентних до фотонного випромінювання пухлинах, які повільно зростають (період подвоєння понад 100 днів) і є високодиференційованими. Вважається, що приблизно 30 % онкологічних хворих показана ПТ з використанням швидких нейтронів, з поліпшенням за рахунок цього результатів лікування на 20 % [1].

Оскільки основним принципом радіаційної онкології є клініко-радіобіологічне обґрунтування променевого впливу [2], ми прагнули навести результати досліджень, що зацікавили б насамперед променевих терапевтів, радіобіологів, цитогенетиків.

Узагалі для досліджень у галузі «нейтронної радіобіології» характерні періодичні підйоми й спади інтересу дослідників до цієї ділянки знань. І хоч отримано вагомі дані, що свідчать про ефективність використання швидких нейтронів у ПТ злоякісних новоутворів різних гістологічних форм і локалізацій, радіобіологічне обґрунтування клінічних схем такого опромінення все ще відстає від потреб клінічної медицини. Відомо, що радіобіологічними передумовами використання нейтронів у ПТ є менша залежність дії від фази клітинного циклу, насичення клітин тканин киснем, низька ймовірність репарації сублетальних ушкоджень, невелика різниця в радіочутливості клітин різних пухлин. При цьому низка фундаментальних і прикладних питань ще вимагає поглибленого вивчення (до них відносять цілеспрямовану модифікацію ефектів нейтронного впливу, залежність варіабельності відносної біологічної ефективності (ВБЕ) від величини дози, потужності й енергії швидких нейтронів, періоду клітинного циклу тощо) [3].

В Україні у другій половині 70-х років минулого сторіччя був створений медико-біологічний комплекс циклотрона У-120 Інституту ядерних досліджень НАН України (пучок генеруючих швидких нейтронів із середньою енергією 6 МеВ) і Київського науково-дослідного рентгено-радіологічного та онкологічного інституту (нині Інститут онкології АМН України, Київ), на базі якого успішно проводилися багатопланові радіобіологічні, фізико-дозиметричні й клінічні дослідження. Організацію й проведення цих досліджень здійснювали під безпосереднім керівництвом директора інституту, проф. [А.І. Позмогова]. Завдяки високому професіоналізму, творчому потенціалу й ентузіазму колективу співробітників були відкриті нові закономірності біологічної дії нейтронів на генетичному, клітинному, організмовому рівнях та в умовах модифікації цих ефектів, а головне — доведена принципова можливість використання 6 МеВ нейтронів для дистанційної ПТ злоякісних новоутворів різних локалізацій.

Розвиток зазначених досліджень залишається актуальним ще й через те, що нейтронне випромінювання робить вагомий внесок у формування дозових навантажень населення за рахунок природного й техногенного радіаційного фону, що спричиняє необхідність проведення моніторингу нейтронних доз професійного опромінення.

Водночас рекомендовані нормативи радіаційної безпеки для нейтронів залишаються умовними й потребують уточнення. Це пов'язано з переоцінкою поглинутих доз, отриманих у результаті атомного бомбардування Хіросіми й Нагасакі, що позбавляє радіаційну медицину популяційних даних для дефініції радіаційного ризику при дії нейтронів. Значення радіаційного ризику нейтронного опромінення можуть ґрунтуватися лише на результатах експериментальних радіобіологічних досліджень [4]. Крім того, за останні десятиріччя змінилися також і уявлення про репарацію ушкоджень і межі модифікації ефектів, індукованих нейтронами.

Досвід проведення досліджень, пов'язаних із ПТ хворих, переконливо доводить, що впровадження нових видів іонізуювальних випромінень у клінічну практику має послідовно пройти, принаймні, такі етапи: ретельне вивчення фізичних параметрів випромінювання, створення чіткої системи дозиметричного забезпечення як безпечних умов праці персоналу, так і наукових основ планування доз і схем опромінення пацієнтів, клінічні випробовування на обмеженому контингенті хворих з наступним розширенням галузі клінічного застосування і, нарешті, радіобіологічні експерименти (як попередні, так і ті, що супроводжують терапію), які поглиблюють уявлення про переваги й недоліки медико-біологічної дії нейтронів.

Узагальнимо результати власних радіобіологічних експериментальних досліджень, виконаних на цитогенетичному рівні соматичних клітин людини, а саме лімфоцитів периферичної крові. При цьому доцільно виділити основні, на наш погляд, найцікавіші закономірності розвитку генетичних ушкоджень у клітинах

людина під впливом нейтронів із середньою енергією 6 МеВ, використовуваних при здійсненні дистанційної ПТ, у різні періоди мітотичного циклу клітин, а також в умовах термічної модифікації, і дати їм пояснення з позицій радіобіологічних закономірностей і законів.

З'ясувалося, що, як і при гамма-опроміненні, при дії швидких нейтронів радіочутливість хромосом людини варіює як якісно, так і кількісно протягом мітотичного циклу. Чітко реєструється перехід аберацій хромосомного типу в хроматидний з просуванням клітин до мітозу, у першій половині превалюють обмінні аберації, у другій — фрагменти. Найменша радіочутливість при обох видах випромінень виявлена в стадії реплікативного синтезу ДНК, а її піки — у пізньому G_1 - і G_2 -періодах. Для кривих стадія—ефект при дії нейтронів характерна деяка згладженість порівняно з гамма-променями [5].

За дослідженнями М.В. Лучника, радіаційно-індуковані ушкодження виникають у клітинах приблизно з однаковою частотою на всіх стадіях циклу, а кількісне варіювання радіочутливості хромосом за циклом зумовлюється ступенем репарації цих ушкоджень, якщо ефективність дії приурочена до певних стадій мітотичного циклу. Наявність диференційованої радіочутливості соматичних клітин людини в різні періоди мітотичного циклу при дії нейтронів, а також подібність форми кривих стадія—ефект при дії гамма-променів і нейтронів дозволяє з цілковитою впевненістю твердити, що на форму залежності стадія—ефект впливають процеси репарації, вираженість яких залежить від дози і якості випромінювання.

Серед кількісних радіобіологічних закономірностей найістотніший зв'язок існує між дозою опромінення й величиною ефекту, тобто залежність доза—ефект. Це виявилось особливо важливим для нейтронного випромінювання, що характеризується досить складним процесом енерговиділення в біологічних тканинах. Сукупність отриманих нами експериментальних даних дозволяє зробити висновок, що дозова залежність виходу аберацій хромосом під впливом швидких нейтронів, на відміну від такої при дії гамма-променів, або лінійна, або описується кривими з насиченням при високих дозах.

Вважаємо, що на форму визначених нами кривих у різних стадіях мітотичного циклу впливають процеси репарації, залежні від дози, причому відігравати роль може як пригнічення «регулярної» репарації, так і індукція «аварійної». Це підтверджується тим, що при дії нейтронів на лімфоцити в період реплікативного синтезу ДНК, на відміну від гамма-променів, відзначається своєрідна форма дозової кривої з виходом на плато, що зберігається при двох термінах фіксації культури. Утворення плато на дозовій кривій пов'язане з тим, що в цей відповідальний період життєвого циклу клітин «аварійна» репарація включається вже при відносно невисоких дозах опромінення, що, за нашими уявленнями, й виключає

подальше підвищення цитогенетичного ефекту зі зростанням дози нейтронів.

Серед багатьох успішних способів підвищення радіочутливості пухлинних клітин і тканин найбільш прийнятним нині для клінічної практики є гіпертермічний метод, що полягає в нагріванні пухлини з метою посилення її радіаційно-індукованого ураження. Методична база такого підходу постійно вдосконалюється. Ми встановили факт можливості модифікації (посилення) цитогенетичного ефекту нейтронів за допомогою постпроменевої гіпертермії в G₁- і S-періодах мітотичного циклу соматичних клітин людини [6]. Одержання цих результатів на модельних нормальних клітинах людини з урахуванням провідної ролі аберацій хромосом у репродуктивній загибелі клітин значуще тому, що при поєднаній дії нейтронів і гіпертермії на пухлини, які містять фракції гіпоксичних клітин, ефект радіосенсибілізації, як ми вважаємо, може бути виражений більш істотно. Це припущення ґрунтується на тому, що, з одного боку, для самих нейтронів характерна відносна незалежність дії від концентрації кисню в опромінюваних об'ємах; з іншого, гіпертермія підвищує радіоуражаність клітин в умовах гіпоксії й низьких значень рН, що досить характерно для пухлинних клітин.

Дані, отримані при цитогенетичних дослідженнях, що стосуються визначення величин ВБЕ швидких нейтронів ($E = 6 \text{ MeV}$) у різних умовах, характеру залежностей доза—ефект, стадія—ефект використали для розробки й здійснення нейтронної терапії хворих з пухлинами різних локалізацій [3, 7–9]. З огляду на те, що до традиційного фотонного опромінення найбільш резистентні м'якотканинні саркоми й крижово-куприкові хордоми, проводили нейтронну терапію саме цієї категорії хворих. Ізоєфективне значення поглинутої енергії обчислювали, враховуючи ізоєфективне значення їх ВБЕ як функції від величини фізичного значення підведеної дози нейтронів і деградації їх енергетичного спектра за глибиною опромінюваного об'єму. Абсолютне значення ВБЕ в обсязі клінічної мішені при режимах терапевтичного опромінювання швидкими нейтронами у цих хворих варіювало від 3,1 до 4,2 та враховувалося при визначенні реально поглинутої дози [10–12].

Оцінка терапевтичної ефективності 6 MeV нейтронів за критерієм досягнутої резорбції пухлини, безрецидивного перебігу захворювання, а також за показниками виживаності і якості життя свідчить про їхню перевагу порівняно з рідкоіонізувальним випромінюванням — з фотонами ⁶⁰Co.

Одним з представників нейтронів, використовуваних для контактної ПТ онкологічних хворих, є каліфорній-252 — джерело змішаного — нейтронного (63 %) і гамма (37 %)-випромінювання з періодом піврозпаду 2,53 року.

При цьому середня енергія нейтронів становить 2,34 MeV. Унікальне місце ²⁵²Cf серед інших радіонуклідів, пов'язане з випусканням потужного потоку нейтронів, що становить, за сучасними оцінками, $2,3 \cdot 10^{12}$ нейтрон/с. Аналіз біофізичних факторів

приводить до висновку про високу небезпеку нейтронів ²⁵²Cf. Тому однією з основних проблем, що виникають при використанні джерел з ним для контактної ПТ, є забезпечення задовільного захисту медичного, обслуговуючого й технічного персоналу. На сьогодні ефективність контактної терапії з використанням випромінювання ²⁵²Cf вивчена стосовно широкого кола пухлин.

Радіобіологічними дослідженнями встановлено, що величина ВБЕ змішаного випромінювання склала 2,5, а однієї нейтронної компоненти — 3,2. Значення ВБЕ змішаного випромінювання ²⁵²Cf на клітинних системах нормальних тканин і пухлин при терапевтичних потужностях доз перебували у межах 2,3–4,8, ВБЕ випромінювання ²⁵²Cf для шкіри склала 5–7. Запропонована радіобіологічна модель, заснована на концепції номінальної стандартної дози, дала можливість кількісно обґрунтувати значення ВБЕ для використаних активностей препаратів ²⁵²Cf, що дорівнювало 6–8 [13].

Лікування хворих із застосуванням поєднаної ПТ проводили шляхом чергування дистанційного та внутріпорожнинного опромінення, розпочинаючи з дистанційної ПТ на установці РОКУС відкритими полями із охопленням точок А й В до сумарної дози 15–20 Гр (І етап). Після підведення запланованої дози до осередку ушкодження (на шийку, тіло матки, регіонарні лімфатичні вузли), проводили другий етап лікування, що складався з внутріпорожнинного опромінювання, яке чергували з дистанційною гамма-терапією. Зовнішнє опромінювання виконували звуженими полями, щоб обмежити променевий вплив лише на зони регіонарного метастазування до сумарної дози на точку В 40–50 Гр. При цьому враховували індивідуальні топографо-анатомічні дані.

Внутріпорожнинне опромінювання проводили вводячи вручну джерело випромінювання ²⁵²Cf у порожнину матки один раз на тиждень (тривалістю 23–26 годин), всього 6–8 аплікацій. Сумарна доза каліфорнію-252 при раці шийки матки на точку А склала 800–1000 рад нейтронного опромінення й 350–450 рад гамма-випромінювання, на точку В — 150–200 рад нейтронного й 120–150 рад гамма-випромінювання. Сумарна доза на слизову матки й піхви склала 2500–3000 рад від нейтронної й 1000–1200 рад від гамма-складової [14]. У процесі внутріпорожнинного опромінювання контролювали променеві навантаження на суміжні органи хворих — сечовий міхур і пряму кишку — за допомогою ядерних фотоемульсій. Встановлено, що максимальна доза на передню стінку прямої кишки за сеанс тривалістю 46 годин складає 0,65 Гр нейтронного опромінення, на задню стінку сечового міхура за тих самих умов — 0,73 Гр [15].

Клінічно в усіх хворих було досягнуто стану повної регресії пухлини. Променеві реакції (епітеліти слизової піхви) легко купірувалися у процесі лікування. Контактна терапія хворих джерелами ²⁵²Cf дозволяє досягти досить високого вираженого й тривалого безрецидивного ефекту [16].

Роботи, проведені в Київському науково-дослідному рентгено-радіологічному та онкологічному інституті, дозволили визначити дозиметричні характеристики вітчизняних джерел ^{252}Cf , призначених для контактної ПТ онкологічних хворих. Встановлено, що для них поглинута доза зменшується з відстанню швидше, ніж для джерел з ^{226}Ra . Це зумовлює відсутність або нечисленність променевої реакції з боку тканин суміжних органів у хворих, пролікованих джерелами ^{252}Cf .

На підставі експериментальних і розрахункових даних розроблено нормативи безпеки робіт медперсоналу при контактній ПТ та методи контролю променевої навантаженості персоналу при нейтронному опроміненні.

Отже, при дії швидких нейтронів ($E = 6 \text{ MeV}$) радіочутливість соматичних клітин людини варіює якісно й кількісно протягом мітотичного циклу. Найменша радіочутливість у стадії реплікативного синтезу ДНК, а найбільша — у пізніх G_1 - і G_2 -стадіях. Для кривих стадія-ефект при дії нейтронів характерна деяка згладженість порівняно з дією гамма-променів. Ці дані свідчать про існування процесів репарації й при дії нейтронів ($E = 6 \text{ MeV}$). Встановлено факт можливості модифікації (посилення) цитогенетичного ефекту нейтронів за допомогою постпроменевої гіпертермії в G_1 - і S -стадіях мітотичного циклу клітин людини, що є другим доказом існування процесів репарації при дії нейтронів. Оцінка терапевтичної ефективності 6 MeV нейтронів за критерієм досягнутої резорбції пухлини, безрецидивного перебігу захворювання, а також за показниками виживаності і якості життя свідчить про їх перевагу порівняно з рідкоіонізуювальним — з фотонами ^{60}Co . Нейтронна (дистанційна й контактна) терапія дає можливість досягти вираженого й тривалого терапевтичного ефекту переважно у хворих з рецидивними пухлинами. Українські фахівці [17, 18] привертають увагу вчених, променевої терапії до думки про відновлення робіт із практичного застосування джерел швидких нейтронів для проведення нейтронної терапії та супровідних радіобіологічних досліджень.

Література

1. Цыб А.Ф., Ульяновко С.Е., Мардынский Ю.С. Нейтроны в лечении злокачественных новообразований. — Обнинск, 2003. — 110 с.
2. Линденбратен Л.Д., Королюк И.П. Медицинская радиология. — М.: Медицина, 2000. — 672 с.
3. Djomina E., Ryabchenko N., Voitsitskiy V., Hiznyak S. // Report of pract. oncol. and radiother. — 2005. — Vol. 10, № 1. — P. 43–46.
4. Обатуров Г.М., Соколов В.А., Ульяновко С.Е., Цыб Т.С. // Радиационная биология. Радиоэкология. — 1997 — Т. 37, вып. 4. — С. 477–481.
5. Демина Э.А. // Радиобиол. — 1989. — Т. 29, № 4. — С. 485–491.
6. Djomina E., Ryabchenko N. // Radiother. Oncol. ESTRO 23. Amsterdam. — 2004. — Vol. 73, S. 1. — P. 235.
7. Демина Э.А. и др. Сравнительная оценка ОБЭ нейтронных пучков, получаемых на циклотронах У-120 и У-240 ИЯИ АН УССР // Нейтроны и тяжелые заряженные частицы в биологии и медицине. — Обнинск, 1989. — С. 38–40.

8. Демина Э.А. // Радиобиол. — 1987. — Т. 27, № 3. — С. 357–361.
9. Черниченко В.А., Позмогов А.И., Демина Э.А. и др. Быстрые нейтроны Киевского циклотрона У-120 при лечении первичных, рецидивных и метастатических опухолей основных локализаций // Тез. докл. VIII съезда онкол. УССР. — К., 1990. — С. 688–690.
10. Толстомятов Б.А., Черниченко В.А., Монич А.Ю. и др. Особенности нейтронно-фотонного облучения при лечении опухолей опорно-двигательного аппарата // Тез. докл. 2-й Междунар. конф. по противораков. средст. — Саронис (Греция), 1988. — С. 29–31.
11. Толстомятов Б.А., Черниченко В.А., Монич А.Ю. и др. Терапевтическое облучение сарком мягких тканей 6 МэВ нейтронами // Нейтроны и тяжелые заряженные частицы в биологии и медицине: Сб. науч. тр. — Обнинск, 1989. — С. 104–108.
12. Толстомятов Б.А., Черниченко В.А., Монич А.Ю. и др. Терапевтическое облучение быстрыми нейтронами злокачественных новообразований костей // Новые методы интенсивной терапии в лечении онкологических больных: Тез. Всесоюз. симп. — Л.: Б. и., 1989. — С. 68.
13. Никишин Б.К. Дозиметрическое планирование контактной нейтронной терапии больных раком матки и полутотального гамма-облучения больных распространенными формами злокачественных образований: Дис. ... д-ра биол. наук. — К., 1987. — 277 с.
14. Позмогов А.И., Абдуллаев В.Д., Зыбина Г.А. и др. Методические особенности, ближайшие и отдаленные результаты ^{252}Cf — терапии больных раком матки // Радиология и организм. — Обнинск, 1982. — С. 59–81.
15. Коваль Г.Н., Никишин Б.К., Исаенко В.И., Абдуллаев В.Д. // Мед. радиол. — 1979. — № 6. — С. 63–67.
16. Иванкова В.С. Промежеве і комбіноване лікування хворих на рак тіла матки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 2000. — 35 с.
17. Гриневич Ю.Я., Дряпаченко І. Практична онкотерапія на пучку швидких нейтронів циклотрона У-120 // Вісн. НАН Укр. 2005 — № 10. — С. 39–47.
18. Гриневич Ю.А., Демина Э.А. Имунные и цитогенетические эффекты плотно- и редкоионизирующих излучений / Под ред. А.А. Ярилина. — К.: Здоров'я, 2006. — 200 с.

Г.С. Єфимова, В.П. Старенький,
О.Н. Тарасова, Л.В. Забобоніна

Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України, Харків

Клінічне застосування сератіопептидази (серти®) у лікуванні променевого циститу Clinical application of serration peptidase (Serta®) to radiation cystitis treatment

Ранні променеві ускладнення з боку сечовидільної системи спостерігаються у хворих, яким проводять променеву терапію (ПТ) на органи малого таза при злоякісних новоутворах шийки і тіла матки, яєчників, передміхурової залози, сечового міхура, прямої кишки. Проблема їх лікування і профілактики залишається, як і раніше, актуальною, незважаючи на значний арсенал використовуваних засобів [1, 2].

Основними патогенетичними ланками розвитку і прогресування променевого циститу є зміни імунного статусу, дисбаланс процесів перекисного окиснен-

ня ліпідів і антиоксидантного захисту, а також зміни гемокоагуляційного гомеостазу. Внаслідок недостатньої місцевої і загальної реактивності організму виникають сприятливі умови для розвитку інфекційного запального процесу [3]. З віком збільшується частота супровідної патології, у першу чергу сечовидільної системи, а при раку шийки матки реактивний шийковий цистит постійно супроводжує місцево-поширені форми захворювання [1]. Так, за даними клініки ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ, в 60 % первинних хворих на злоякісні пухлини малого таза ще до початку спеціального лікування при об'єктивному обстеженні були виявлені ознаки патології сечовидільної системи [2].

Променева терапія, проведена при злоякісних пухлинах малого таза, впливає на стан сечовидільної системи у двох напрямках. Сприяючи нормалізації порушень, зумовлених залученням сечових шляхів у основний процес, ПТ, разом з тим, призводить до розвитку променевих реакцій і ускладнень [1].

Терапія супроводу променевого лікування таких хворих передбачає застосування нестероїдних протизапальних препаратів, антибактеріальних і сечогінних засобів, анагетиків, за показаннями — глюкокортикоїдів. Однак ефективність зазначених засобів не завжди буває достатньою. У ряді випадків, незважаючи на їх застосування, курс радіотерапії доводиться переривати через виражену токсичність спеціального лікування, що негативно позначається на кінцевому результаті.

У цьому відношенні перспективним видається вивчення препарату «Серта»[®] (сератіопептидаза) фірми Нью Лайф Фармасьютикалс (Індія) як препарату супроводу при ПТ онкологічних хворих.

Сератіопептидаза є протеолітичним ферментом, виділеним з непатогенної кишкової бактерії *Serratia E15*, має фібринолітичну, протизапальну і протинабрякову активність. Крім зменшення запального процесу, вона послаблює біль унаслідок блокування вивільнення больових амінів зі збуджених тканин. Сератіопептидаза зв'язується у відношенні 1 : 1 з альфа-2-макроглобуліном крові, що маскує її антигенність, але зберігає ферментативну активність. Препарат повільно переходить в ексудат у місці запалення і поступово його рівень у крові зменшується. Шляхом гідролізу брадикініну, гістаміну і серотоніну сератіопептидаза безпосередньо зменшує дилатацію капілярів і контролює їх проникність. Сератіопептидаза блокує інгібітори плазміну, сприяючи таким чином фібринолітичній активності плазміну [4, 5].

Перші повідомлення про терапевтичне застосування сератіопептидази належать до 1977 р., коли Okumura et al. опублікували звіт про використання препарату в поєднанні з антибіотиками при лікуванні ранової інфекції [6]. Згодом інші автори [7–9] підтвердили сприятливий вплив сератіопептидази на перебіг різного роду запальних захворювань у травматології, акушерстві і гінекології, хірургії.

Метою нашого дослідження стало обґрунтування й оцінка ефективності застосування препарату «Серта»[®] у хворих із гострим променевим циститом.

У роботі представлено дані про 53 пацієнтів з наявністю злоякісних пухлин малого таза, які перебували на лікуванні у відділенні променевої терапії ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ України й одержували курс радіотерапії. Середній вік хворих склав 54,6 року (від 43 до 69). У всіх діагноз верифіковано на підставі гістологічного дослідження. Променеву терапію проводили за радикальною програмою, що передбачала дистанційне опромінювання малого таза, а в деяких випадках — і внутріпорожнинне опромінювання порожнистих органів (матки, прямої кишки).

Пацієнтам групи дослідження (33 особи) призначали прийом серти[®] на фоні базисної терапії, яка полягала в дотриманні дієти, прийомі уроантисептиків, НПВС, спазмолітиків, симптоматичних засобів.

Контрольну групу склали 20 хворих з аналогічною патологією, які одержували традиційну терапію супроводу.

У дослідження не включалися особи із супутньою патологією у вигляді колагенозу або гнійно-запального процесу.

Досліджуваний препарат призначали з моменту досягнення сумарної поглинутої дози в центрі таза 20 Гр, з прийомом до кінця курсу поєднаної ПТ. Хворі приймали препарат, відповідно до рекомендації фірми-виробника, по 10 мг тричі на день після їжі. Тривалість прийому не перевищувала 4 тижнів. Вибір моменту початку лікування препаратом був зумовлений тим доведеним фактом, що перші клінічні ознаки променевої реакції з боку сечового міхура при дистанційному опромінюванні органів малого таза виявляються при поглинутій дозі у тканинах 20 Гр [2].

За критерії ефективності проведеного лікування приймали ступінь вираженості клінічної симптоматики і динаміку лабораторних показників. У клінічній картині гострого променевого циститу провідними були дизуричний і больовий синдроми. Хворі скаржилися на прискорене хворобливе сечовипускання, різі наприкінці акту сечовипускання, імперативні позиви до сечовипускання, сечовиділення переважно в нічний час доби. При клініко-інструментальному обстеженні були об'єктивізовані патологічні зміни. Так, за даними ультразвукового дослідження, відзначалося стовщення стінок сечового міхура за рахунок набряку, наявність залишкової кількості сечі після сечовипускання. Цистоскопія, проведена в середині курсу ПТ, демонструвала запальні зміни слизової оболонки сечового міхура дифузного характеру у вигляді гіперемії на фоні нерівномірного набряку, ін'єкції судин, ділянок десквамації епітелію переважно в ділянці шийки сечового міхура. Динаміка об'єктивних і суб'єктивних симптомів наростала відповідно до збільшення поглинутої дози радіації в тканинах.

Лабораторні дослідження сечі включали її аналізи — клінічний та за Нечипоренком. У клінічному

Динаміка клінічних симптомів під впливом серти®

Симптом	До лікування, група				Після лікування, група			
	основна (n = 33)		контрольна (n = 20)		основна (n = 33)		контрольна (n = 20)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Полакіурія	18	54,5	11	55,0	10	30,0*	16	80,0
Ніктурія	15	45,5	9	45,0	7	21,2*	18	90,0
Болюче сечовипускання	20	60,6	7	35,0	10	30,0*	19	95,0
Біль у сечовому міхурі	11	33,3	6	30,0	5	15,2*	15	75,0
Відчуття неповного випорожнення сечового міхура	13	39,4	7	35,0	6	18,2*	16	80,0

Примітка. * — вірогідно порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Динаміка лабораторних показників після лікування сертою®

Показник	Група			
	основна (n = 33)		контрольна (n = 20)	
	вихідний	кінцевий	вихідний	кінцевий
С-реактивний білок, мг/л	1,4 ± 5,4	22,7 ± 4,1	13,8 ± 3,6	43,3 ± 4,7
Церулоплазмін, г/л	0,04 ± 0,01	0,17 ± 0,10	0,03 ± 0,01	0,07 ± 0,01

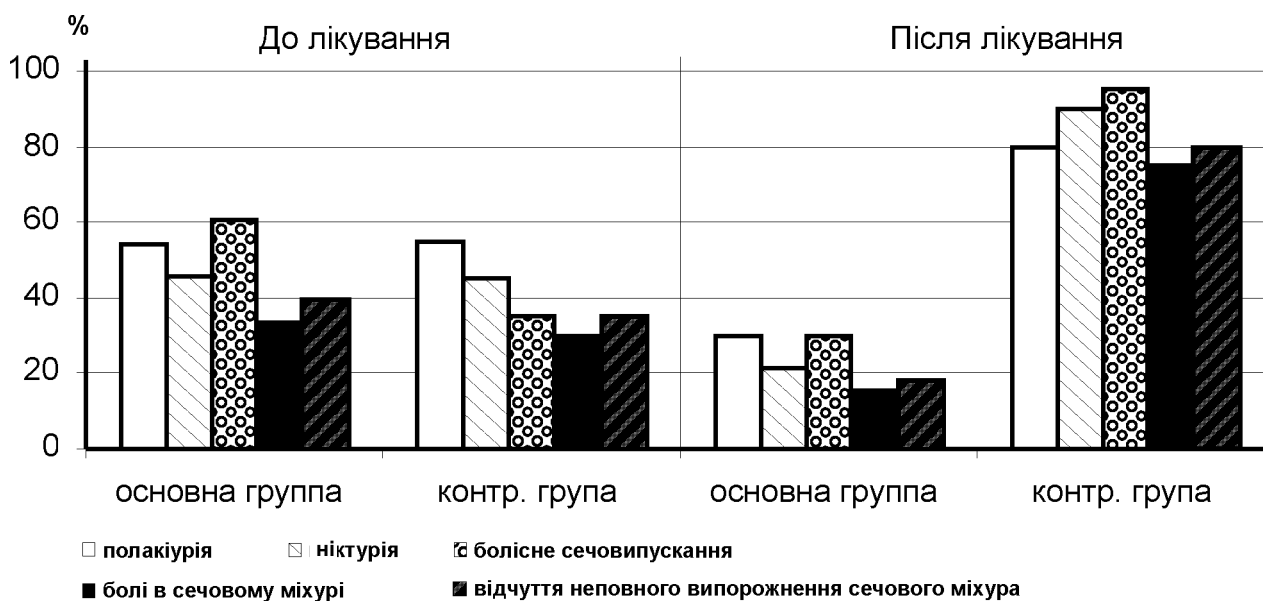


Рис. 1. Динаміка клінічних симптомів на фоні прийому серти®

аналізі сечі переважала запальна картина: лейкоцитурія — лейкоцити до 3/4 поля зору, незмінні еритроцити — до 15 у полі зору, протеїнурія — до 0,012 %, головним чином, за рахунок клітинної фракції.

За лабораторні індикатори ефективності терапії були обрані маркери гостроти запального процесу — білки гострої фази — церулоплазмін (ЦП) і С-реактивний білок (С-РБ). Рівень останнього у плазмі крові визначали методом імунотурбодиметрії з використанням реагентів фірми Orion (Фінляндія). Рівень ЦП визначали методом імунотурбодиметрії з використанням наборів реагентів Ceruloplasmin фірми

Artec Diagnostics (Бельгія) і набору стандартних сироваток Protein Standard Set тієї ж фірми [4].

У результаті лікування препаратом «Серта»® позитивний ефект відзначено в більшості хворих.

Клінічні і лабораторні дані оцінювали до початку лікування сертою® та через 4 тижні після перорального прийому по 1 таблетці (10 мг) тричі на день.

У результаті лікування препаратом «Серта»® позитивний ефект відзначено в більшості хворих (табл. 1).

У пацієнтів основної групи на фоні прийому препарату відзначався більш м'який перебіг гострого радіаційного процесу в нормальних тканинах.

Динаміку клінічних симптомів представлено на рис. 1. Так, наприклад, при аналізі клінічної картини найчастіше присутній симптом з боку сечовидільної системи у вигляді болючої дизурії зустрічався у хворих, що приймають серту[®], у 2,5 разу рідше, ніж в осіб контрольної групи.

При аналізі клініко-лабораторних показників установлено, що вихідний рівень С-РБ був підвищений в осіб обох груп, що, ймовірно, зумовлено і наявністю пухлинного процесу, і початковою місцевою променевою реакцією у тканинах. Значення досліджуваного показника становило 8,0–32,2 мг/л в основній групі і 10,1–41,4 мг/л у контрольній. Дані, оцінені після закінчення прийому препарату у групі дослідження й, у відповідний термін, у контрольній групі, продемонстрували різний біохімічний результат. У контрольній групі він перевищував аналогічний у основній групі в 1,9 разу ($p < 0,05$).

Вихідний рівень церулоплазміну був тотожним в обох групах. Оцінка кінцевого результату показала, що в групі дослідження цей показник зріс у 4 рази ($p < 0,05$), тоді як у контрольній не зазнав вірогідних змін. У табл. 2 відбита динаміка лабораторних показників у процесі лікування.

При зіставленні розвитку клінічної картини захворювання з динамікою лабораторних показників виявлено клініко-біохімічні паралелі.

Таким чином, при клініко-лабораторному дослідженні встановлено, що застосування препарату «Серта»[®] є обґрунтованим у комплексному лікуванні супровідної променевої патології при радіотерапії органів малого таза. Зокрема, препарат може бути рекомендований для ефективного лікування гострого променевого циститу.

Отже, на підставі проведеного дослідження можна твердити, що включення в схему лікування гострого променевого циститу серти[®] сприяє запобіганню розвиткові основних клінічних проявів дизуричного і болювого синдромів. Виявлено вірогідне зниження показника С-реактивного білка й підвищення рівня церулоплазміну в сироватці крові хворих, що одержували серту[®]. Застосування препарату «Серта»[®] зменшує прояв запальних змін у нижніх відділах сечовивідних шляхів. Серта[®] може бути рекомендована як компонент комплексного лікування гострого променевого циститу.

Література

1. Іваницька В.І., Кисличенко В.А., Геринштейн І.Г. та ін. *Ускладнення променевої терапії в онкологічних хворих*. — К.: Здоров'я, 1989. — 182 с.
2. Профілактика і лікування ускладнень хіміо- та променевої терапії в онкологічних хворих фармакологічними препаратами рослинного походження: Метод. рекомендації. — Харків, 1998. — С. 11.
3. Степанова Н. // *Ліки України*. — 2005. — № 1. — С. 21–26.
4. Шевченко О.П. // *Лаборат.* — 1996. — № 6. — С. 3–6.
5. Aratani H., Tateishi H., Negita S. // *Jpn. J. Antibiot.* — 1980. — Vol. 33, № 5. — P. 623–635.
6. Kee W.H. et al. // *Singap. Med. J.* — 1989. — Vol. 30, № 1. — P. 48–54.

7. Mazzone A. et al. // *J. Int. Med. Res.* — 1990. — Vol. 18, № 5. — P. 379–388.
8. Okumura H. et al. // *Jpn. J. Antibiot.* — 1977. — Vol. 33, № 3. — P. 223–227.
9. Selan L. et al. // *Antimicrob Agents Chemother.* — 1993. — Vol. 37, № 12. — P. 2618–2621.
10. Snowden H.M., Renfrew M.J., Woolridge M.W. // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001. — № 2. — P. CD000046.

В.С. Іванкова¹, Е.А. Дьоміна²,
Т.В. Удатова³

¹Інститут онкології АМН України,

²Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Е. Кавецького НАН України,

³Національний медичний університет ім. акад. О.О. Богомольця, Київ

Цитогенетичний контроль в радіаційній онкології

Cytogenetic control in radiation oncology

Радіаційна онкологія заснована на біологічній (клітинно-летальній) дії йонізуючих випромінень на пухлини. Класична модель радіобіології, що використовується для інтерпретації дії великих доз, базується на принципі мішені — двониткові розриви молекули ДНК є тригерами подій, що призводять до формування біологічних ефектів. Так, нерепаровані або помилково репаровані подвійні розриви ДНК лежать в основі утворення обмінних операцій хромосом, тобто репродуктивної загибелі клітин. При цьому виходять з того, що репаративні процеси в пухлинних клітинах відсутні або менш виражені порівняно з процесами у здорових тканинах, що оточують пухлини.

При клінічно поширених дисемінованих формах злоякісних новоутворів, що супроводжуються порушеннями функцій життєво важливих органів, компресійним та болювим синдромом, є рівномірне опромінення великих об'ємів тіла пацієнта у клінічно результативних дозах — субтотальне опромінення [1]. Воно передбачає дві мети: девіталізацію стовбурових клітин пухлини та досягнення вираженої депопуляції маніфестуючих осередків новоутвору, розповсюдженість яких в організмі зазвичай класифікують як інкурабельний стан. Але при цьому виникає загроза променевих уражень з боку здорових органів і тканин.

При використанні субтотального опромінювання найбільшого поширення набувають функціональні та органічні зміни різних органів і тканин. Вони проявляються скороминущими порушеннями з боку нервової, серцево-судинної, кровотворної системи, кишково-шлункового тракту, а також легеними ускладненнями. Ці зміни більш детально вивчені при використанні субтотального опромінювання дрібними разовими дозами. Тому введення в клінічну практику методики субтотального опромінювання одноразовою дозою 6 Гр з подальшою гемосорбцією при лікуванні хворих з поширеними формами злоякісних лімфом диктує необхідність вивчення впливу цієї дози на стан

органів і систем, які потрапляють у зону опромінювання. Описані такі ускладнення як розвиток симптомів первинної променевої реакції, помірний лейкопенія, тромбоцитопенія і лімфоцитопенія. Експериментальні роботи дозволили передбачити, що використання інтенсивних методів дезінтоксикації може істотно забезпечити клінічне використання субтотального опромінювання високими одноразовими поглинутими дозами.

Застосування методики опромінювання такими дозами до 6–8 Гр призводить до появи гострих променевих реакцій практично у всіх хворих. Механізм виникнення цих реакцій пов'язаний з різким збільшенням ензимної активності, появою підвищеного вмісту середніх молекул і активізацією кінінової системи. У зв'язку з цим у клінічно інкурабельних хворих з поширеними формами захворювання для ліквідації симптомів, що загрожують життю, на першому етапі лікування доцільно застосовувати субтотальне опромінювання з наступною активною детоксикацією організму, яка дає змогу подальшого лікування цього контингенту хворих за радикальною програмою.

Відомо також, що використання нейтронів із середньою енергією 6 МеВ у онкологічній практиці обмежене їх малою проникною здатністю. Шар половинного послаблення потоку нейтронів цієї енергії при площі опроміненого поля 10×10 см² у водному фантомі досягає тільки 7 см. Це суттєво обмежує можливість підведення клінічно результативної дози до патологічного осередку, локалізованого в глибині тіла хворого. Для концентрації дози випромінювання в глибині опромінюваного об'єму організму джерелами ⁶⁰Со використовують ротаційні режими опромінювання, що стали основою для з'ясування радіобіологічних передумов аналогічного підходу до опромінювання нейтронами вказаної енергії.

Як кількісну біологічну оцінку величини поглинутої дози опромінювання використовують тест-систему культури лімфоцитів периферичної крові людини з наступним метафазним аналізом аберацій хромосом, визнану найбільш об'єктивною та надійною, прийнятим у міжнародній практиці біологічним (цитогенетичним) дозиметром [2]. Передумовами для цього є, насамперед, висока мобільність лімфоцитів у кров'яному руслі, чітка кількісна залежність між частотою аберацій хромосом і величиною дози опромінення та відповідністю рівня і спектра аберацій при ідентичному опроміненні лімфоцитів в умовах *in vivo* та *in vitro*.

У радіаційній онкології цитогенетичну дозиметрію застосовують при визначенні відносної біологічної ефективності йонізуювальних випромінень, оцінці дії радіомодифікаторів та ін. [3].

У даній роботі біологічну (цитогенетичну) дозиметрію виконано в комплексі динамічних спостережень за онкологічними хворими з метою контролю ступеня рівномірності поглинення дози йонізуювальних випромінень при різних режимах променевої терапії (субтотальному, ротаційному).

Для контролю рівномірності дозного поля на вході та виході терапевтичного пучка гамма-випромінювання (РОКУС, потужність експозиційної дози 20 сГр/хв, доза 300 сГр) у зоні лоба, щитоподібної залози, грудни, шлунка пацієнта, а також тканинно-еквівалентного фантома «Алдерсон» розміщували флакони із донорською кров'ю (дослідження *in vitro*). Після опромінювання в G₀-стадії лімфоцити культивували протягом 52 годин за методикою, описаною нами раніше [3]. При проведенні метафазного аналізу враховували відсоток аберантних клітин, а також загальну частоту та різні типи аберацій хромосом (на кожні 100 проаналізованих клітин).

Цитогенетичну оцінку інтегрально поглинутих доз проводили шляхом індивідуального порівняння рівня та спектра аберацій хромосом лімфоцитів периферичної крові 10 онкологічних хворих до та через 6 діб після великопільного опромінювання верхньої половини тіла в дозі 600 сГр на середину тіла з додатковим екрануванням очей (дослідження *in vivo*). Величину фізичних значень доз контролювали наперстковою камерою дозиметра «Сіменс» із точністю ± 5 %.

Виконано напівтотальне гамма-опромінювання (⁶⁰Со) 199 пацієнтів, що хворіли на дисеміновані форми системних та солідних новоутворів, ускладнених компресивним синдромом. Опромінювання проводили за допомогою гамма-установки РОКУС у положенні хворого лежачи на кушетці (відстань від джерела випромінювання до кушетки 145 см, поле 40 × 36 см), або лежачи на спеціально виготовленій каталці (відстань від джерела 187 см, поле 50 × 60 см). Хворих опромінювали разовими дозами 100–200 сГр протягом 10–22 днів до сумарної дози 1000–2000 сГр або одноразово дозою 500–800 сГр. Трьом хворим поступово опромінювали верхню та нижню [4], а за необхідності — обидві половини тіла, але спочатку — найбільш «симптомну» половину.

Ротаційний режим нейтронного опромінювання забезпечували шляхом обертання крісла, в якому під час терапевтичного сеансу фіксують хворого. Крісло оберталося рівномірно зі швидкістю 360° за 10 ± 0,4 хв, дозовий розподіл вивчали в гомогенному водному фантомі овальної форми з передньо-заднім розміром 25 см, поперековим — 37 см.

Зважаючи на складну залежність радіобіологічного ефекту від величини дози нейтронів і їх енергетичного спектра, досліджували особливості поглинання енергії нейтронів 6 МеВ при ротаційному режимі опромінювання шляхом зіставлення даних фізичної та цитогенетичної дозиметрії.

Як дозиметричну систему використовували сірчані активаційні детектори. Монітором слугувала йонізаційна тканиноеквівалентна камера УАК-253 клінічного дозиметра VAI-18. Відносна похибка вимірювань фізичної дози нейтронів не перевищувала 10 %.

При субтотальному опромінюванні результати контролю рівномірності опромінення клінічної мішені за рівнем аберантних лімфоцитів, середньої частоти аберацій хромосом у культурі клітин людини свідчи-

ли про нерівномірність дозного розподілу поверхнею тіла хворого, що опромінювалась — до 10 % на вході. Водночас на відстані 4–5 см за межею запланованого і опроміненого поля величина дози, за даними виходу аберацій хромосом, сягала порядку 30 % від максимуму, що свідчить про недостатньо крутий градієнт дозного поля на його межах та зумовлює необхідність додаткового екранування [5].

Результати біологічної дозиметрії *in vivo* у 10 онкологічних хворих, що підлягали терапевтичному опромінюванню верхньої половини тіла в експозиційних дозах 600 сГр, через 6 днів становили $28,0 \pm 2,3$ аберації хромосом на кожні 100 проаналізованих клітин порівняно зі спонтанним рівнем у цих хворих — $2,60 \pm 0,98$. При цьому у спектрі аберацій переважали аберації обмінного типу — дицентрики, найбільш летальні явища для клітин, що зумовлюють їх репродуктивну загибель.

За даними ВООЗ [2], середня частота аберації хромосом у лімфоцитах людини залишається постійною протягом 6 тижнів після променевого впливу. Користуючись таблицями розрахунку доз, калібрувальними кривими, описаними в літературі [6], та власними, отриманими нами в цитогенетичних експериментах [7], ми зареєстрували середню частоту аберацій у лімфоцитах (28 на 100 клітин), індуковану при великопільних гамма-опромінюваннях у дозі 600 сГр, що відповідає в середньому дозі тотального гамма-опромінювання 125 сГр, тобто стану гострої променевої хвороби I ступеня. Відповідно до 20 % поглинутої дози йонізуючого випромінювання при використаних субтотальних режимах опромінювання припадає на масу циркулюючої крові, що особливо важливо враховувати при використанні великих полів опромінювання в клініці [8].

Використовувані режими опромінювання, що супроводжувались активними загальнотерапевтичними заходами, хворі переносили задовільно. Відзначені при цьому фазові зміни загальної протеолітичної та інгібувальної активності у сироватці крові хворих, помірна активація калікреїн-кінінової системи, що призводить до накопичення вільних кінінів, суттєвого впливу на стан серцево-судинної та видільної систем не справляли. Зміни периферичної крові при цьому були виражені помірно. Після проведеного комплексного лікування хворі перебували під наглядом протягом 1–15 років.

Таким чином, застосування напівтотального опромінювання онкологічних хворих забезпечує нормалізацію раніше порушених функцій організму, справляє знеболювальний ефект, дозволяє на 8–10-й день після закінчення опромінювання продовжувати лікування (локальне опромінювання, поліхемотерапію) та досягати ремісії тривалістю понад 12 місяців у 40 % інкурабельних хворих.

При ротаційному опромінюванні й ротації на 360°, спостерігали зменшення дози нейтронів з віддаленням від центру до поверхні фантома — від 84 до 32 сГр,

рівень аберацій хромосом відповідно знижувався від 67 до 30 на кожні 100 проаналізованих метафаз, а значення відносної біологічної ефективності змінювались з 4,6 до 6,3.

При русі джерела за дугою в 90° спостерігався зсув максимуму дози за бісектрисою кута коливання в напрямку від вимкненого сектора (максимум дози складав 102 сГр, а рівень аберацій хромосом — 115 на 100 клітин). При цьому доза у центрі фантома складала 65 сГр, що відповідало 56 абераціям.

Зіставлення цитогенетичних і фізичних даних свідчить про їх кореляцію, що знаходить відображення у лінійній залежності цитогенетичного ефекту від величини фізичного значення дози. Ізоєфективний розподіл при ротаційному методі опромінювання нейтронами характеризується малим градієнтом спаду поглинутої енергії.

Таким чином, проведені радіобіологічні дослідження створили передумови для виконання ротаційних методів і враховувалися при проведенні нейтронної терапії хворих із пухлинами плеври, кісток таза та м'яких тканин. Такий методичний підхід забезпечив гомогенне опромінювання клінічної мішені *своєрідної* геометричної форми, виключаючи утворення «гарячих» зон енергії, що поглинається, при багатопільному опромінюванні.

Отримані нами дані свідчать про доцільність використання цитогенетичного контролю при опромінюванні великих об'ємів тіла людини в терапевтичних дозах. Припускаємо, що для підвищення інформативності цитогенетичного контролю необхідно вирішити питання про співвідношення геометрії опромінювання, потужності дози, об'єму циркулюючої крові та величини індукованого цитогенетичного ефекту. Особливо актуальне це питання при лікуванні генералізованих форм злоякісних новоутворів, де застосування методики субтотального опромінювання дозволяє в найкоротші терміни вивести хворого із тяжкого стану, значно зменшити об'єм уражених ділянок і якісніше провести подальше хемопроменеве лікування [9].

Цитогенетичний супровід субтотального та ротаційного опромінювання сприяє удосконаленню ПТ і розробці показань для більш чіткого та доцільного їх застосування.

Література

1. Черніченко В.О., Дьоміна Е.А. Цитогенетичний метод контролю при великопільному опромінюванні онкологічних хворих // Матер. наук.-практ. конф. «Наукові та організаційні проблеми променевої терапії в Україні» (Харків, 2–3 лют. 1995 р.). — Харків, 1995. — С. 7–8.
2. Руководство по изучению генетических эффектов в популяции человека. — Женева: ВОЗ, 1989. — Вып. 46. — 122 с.
3. Чеботарев Э.Э., Демина Э.А. // Цитол. и генет. — 1988. — №2. — С. 62–66.
4. Черниченко В.А., Гунина Л.М., Демина Э.А. и соавт. Клиническое использование полутотального облучения онкологических больных // Матер. VII съезда онкол. Укр. (Симферополь, 2–4 окт. 1985 г.). — К., 1985. — С. 392–394.

5. Демина Э.А., Черниченко В.А., Юречко В.Л. *Биологическая дозиметрия при крупнопольном облучении онкологических больных: Республ. межвед. сб. Клинической рентгенология и радиология.* — К.: Здоров'я, 1991. — Вып. 22. — С. 93–95.
6. Севаньяев А.В., Насонов А.П. *Биологическая дозиметрия по хромосомным aberrациям в культуре лимфоцитов человека: Метод. рекомендации.* — М.: Б.и., 1979. — 16 с.
7. Демина Э.А. // *Радиобиол.* — 1987. — Т.27, №3. — С. 428.
8. Djomina E., Ryabchenko N., Kraschenko V. // *Radioth. Oncol. ESTRO23 Amsterdam.* — 2004. — Vol. 73. — P. 449.
9. Удатова Т.В. *Використання великопільного опроміювання при лікуванні злоякісних лімфом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — К., 2001. — 22 с.

В.С. Іванкова, Г.М. Шевченко,
Т.В. Хруленко, Г.О. Курило,
Л.М. Барановська, Л.Т. Хруленко

Інститут онкології АМН України, Київ

Поєднане застосування гідроксисечовини та лаферону у консервативному лікуванні хворих на рак шийки матки

Combination of hydroxiurea and Laferon in conservative treatment for cervical cancer

Рак шийки матки (РШМ) — одна із важливих і нерозв'язаних проблем онкогінекології. У 2004 р. в Україні на РШМ припадало 30 % онкогінекологічних захворювань, близько 20 % випадків діагностовано у занедбаному стані (III–IV ст.). Понад 1000 жінок працездатного віку із вперше виявленим діагнозом РШМ помирає протягом 1 року. Пік захворюваності спостерігається у віковій групі 60–64 р., але різкий підйом частоти випадків цієї патології починається вже з 25–29 років [1, 2].

Єдино можливими засобами антинеопластичного впливу для нерезектабельних, регіонарно-метастатичних та дисемінованих злоякісних новоутворів шийки матки є променева та хемопроенева терапія (ХПТ). Поєднану променеву терапію (ППТ) як основний засіб лікування проводять близько 75 % хворих на РШМ. За даними різних авторів, 5-річна виживаність серед них після променевої терапії (ПТ) за радикальною програмою становить: при I стадії 76–97,5 %, II — 48–75, при III — у межах від 17–27 до 42–62 %. Показники виживаності хворих IV стадії, яким проводили паліативне опромінення, не перевищують 9–12 %. Від 30 до 45 % пацієнток гинуть протягом найближчих 5 років унаслідок прогресування основного захворювання [3].

Одним з найважливіших стратегічних напрямків розвитку сучасної онкології є розробка комплексних методів лікування поширених онкологічних захворювань, що поєднують місцеводеструктивні впливи, системну поліхемотерапію (ПХТ) та біотерапію [4].

Сучасні технології променевого лікування місцево-поширених (МП) форм РШМ ґрунтуються на використанні радіомодифікувальних властивостей певних цитостатичних агентів та інших фармпрепаратів, здатних індукувати апоптоз у злоякісних пухлинах. Регіонарно-метастатичне поширення та наявність несприятливих факторів прогнозу захворювання зумовлює необхідність комбінації локорегіонарного деструктивного впливу ПТ із системними онкотерапевтичними заходами [5].

Метою нашого дослідження було удосконалення консервативної терапії хворих на МП форми РШМ з негативними прогностичними ознаками. Розроблений нами метод ХПТ хворих на МПРШМ поєднує антинеопластичну дію йонізуючого випромінювання, радіомодифікувального ефекту гідроксисечовини і проапоптичного, антипроліферативного та антиметастатичного впливу рекомбінантного α -2b ІНФ (лаферону).

Відбір хворих для включення у дослідження проводили згідно з такими критеріями:

- гістологічно підтверджений РШМ;
- вік 20–72 роки;
- задовільний загальний стан пацієнток;
- відсутність попереднього спеціального лікування.

До початку ХПТ усім хворим проводили комплексне обстеження, яке включало:

- морфологічне вивчення біоптату шийки матки;
- клінічне та комплексне сонографічне обстеження з метою визначення візуальних параметрів первинного пухлинного осередку, при необхідності — комп'ютерну/магніторезонансну томографію;
- рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини;
- електрокардіографію;
- цистоскопію;
- фіброректосигмоскопію;
- лабораторні дослідження (аналіз гемограм та дослідження сечі, дані біохімічних показників крові, визначення вмісту в ній глюкози, коагулограма);
- при підозрі/наявності супутньої патології та ускладнень основного захворювання — додаткові адекватні обстеження.

Допроменеву топографічну підготовку хворих здійснювали на рентгенівському симуляторі SimView 3000 (Siemens, Німеччина). Комп'ютерне дозиметричне планування ПТ проводили індивідуально, з урахуванням поширеності пухлинного процесу та його індивідуальних топографо-анатомічних параметрів.

Курс ППТ реалізовували за два етапи. На 1-му застосовували гомогенне дистанційне опромінювання малого таза на апараті РОКУС та ТЕРАТРОН з енергією 1,25 МеВ. Дистанційну променеву терапію (ДПТ) здійснювали у статичному режимі двома зустрічними фігурними полями розміром 14–16 × 16–18 см. Опромінювання проводили 5 разів на тиждень разовою осередковою дозою (РОД) у точках нормування (ОАВ) 2 Гр, сумарно до 20–30 Гр за 15

фракцій, що відповідало 32–49 одиницям ЧДФ. Розміри полів опромінювання та сумарна осередкова доза (СОД) визначалися поширеністю процесу та його індивідуальними особливостями.

На 2-му етапі ДПТ чергували з брахітерапією (БТ) на апараті АГАТ-ВУ з джерелом випромінювання ^{60}Co за умови середньої потужності дози. Тактика дистанційного променевого впливу залежала від анатомо-топометричних параметрів пухлинного процесу. Застосовували технології статичного та рухомого опромінювання. У статичному режимі чотирима скошеними фігурними полями розміром 8×16 – 18 см опромінювали зони регіонарного поширення карциноми шийки матки. На точки В підводили 10 Гр за 5 фракцій, щоденно 4 рази на тиждень, доводячи СОД на першому етапі до 40 Гр (64–69 одиниць ЧДФ). У подальшому методом рухомого опромінювання (дво- та/або чотиривісне коливання) СОД на точки В доводили до 44–46 Гр (режим фракціонування попередній). Це відповідало 74–77 одиницям ЧДФ. Сеанси БТ проводили у вільні від дистанційного опромінювання дні. Контактну ^{60}Co -терапію реалізовували у двох режимах:

1-й — РОД у точках А 8 Гр, за 5 фракцій з інтервалом між ними 5–6 діб, СОД — 40 Гр, величини ЧДФ від курсу БТ у точках А складала 91 одиницю.

2-й — РОД у точках А — 10 Гр за 4–5 фракцій з інтервалом 7 діб, СОД — 40–50 Гр, 101–128 одиниць ЧДФ.

Від курсу ППТ у точках А СОД становили 77–89 Гр, у точках В 54–59 Гр, відповідно 151–192 одиниці ЧДФ.

Гідроксисечовину застосовували у режимах моно-радіомодифікації та у поєднанні з лафероном при консервативному лікуванні хворих на МПРШМ. Препарат призначали у дозі 40 мг/кг кожної третьої доби протягом курсу ППТ. Хворим з прогностично негативними ознаками захворювання додатково призначали лаферон у дозі $1 \cdot 10^6$ МО внутрім'язово щоденно протягом курсу ППТ.

Гідроксисечовина (гідреа) — цитостатичний препарат, який належить до групи гідроксиламінів. Вперше його синтезовано у 1869 р. W. Dressler і R. Stein у Німеччині. У 1963 р. у досліджах *in vitro* виявлена протипухлинна активність цієї речовини. Близько 30 років гідроксисечовину активно використовують у лікуванні солідних пухлин (метастатична злоякісна меланома, РШМ, рак яєчників, хоріонкарцинома матки, пухлини головного мозку та голови і шиї, саркоми м'яких тканин, колоректальна карцинома, нейробластома).

Механізм цитостатичного впливу гідроксисечовини полягає у блокуванні клітинного циклу пухлинних клітин, при переході їх із G_1 у S-фазу (синхронізуючий ефект). Крім того, гідроксисечовина посилює деструктивну дію ПТ на пухлинні утвори за рахунок пригнічення активності полімераза, що відповідають за репарацію ушкоджень ДНК. Застосування гідроксисечовини у процесі опромінювання сприяє прискорен-

ню темпів регресії пухлинного утвору, зменшенню його маси.

Ряд авторів пов'язують резистентність пухлин до антинеопластичної терапії з факторами, що впливають на апоптоз. Застосування індукторів останнього має на меті подолання резистентності до проапоптотичної дії іонізуючого випромінювання і цитостатичних препаратів на клітини злоякісних утворів та затримку радіаційно індукованого апоптозу у нормальних тканинах. Одним із нових векторів розвитку радіоонкології є розробка комплексних технологій лікування, що включають індуктори апоптозу [3, 4, 6, 7].

У праці [5] повідомляється про успішне застосування індукторів ІНФ бактеріального походження у процесі поєданого променевого лікування хворих на РШМ III стадії [5–7].

Перспектива застосування цитокінів і, насамперед ІНФ, у комплексному лікуванні онкологічних хворих асоціюється з можливістю їх впливу на регуляторні системи процесів клітинної проліферації, диференціювання та апоптозу як нормальних, так і бласттрансформованих клітин. Зважаючи на роль онкогенних папіломавірусів 16, 18 тощо у виникненні захворювань на РШМ, антивірусна дія ІНФ може відігравати певну патогенетичну роль у лікуванні цього захворювання [6, 7].

Велике практичне значення має проапоптотична активність ІНФ при цитостатичній терапії (ПТ, ХТ). У підтримці клітинного гомеостазу важливу роль відіграють ІНФ та посилюють індукцію апоптозу пухлинних клітин. Максимальній елімінації ушкоджених пухлинних клітин сприяє ІНФ та здійснює протекцію по відношенню до здорових при застосуванні ПТ і ряду цитостатичних препаратів [6]. Є повідомлення про посилення клінічного ефекту при поєднаному використанні гідроксисечовини та ІНФ.

У 1-й досліджуваній групі (32 хворих) ППТ проводили на фоні гідроксисечовини, у 2-й — пацієнтки (21) додатково отримували ін'єкції лаферону. До 3-ї, контрольної, групи входили хворі на МПРШМ, яким проводили ППТ у традиційному режимі, без застосування радіомодифікуювальних та інших протипухлинних впливів.

Вік хворих становив 20–74, в середньому — $54,9 \pm 6,7$ року.

За морфологічною структурою у 64 % хворих діагностовано епідермоїдний рак, у 7 % — пухлини аденогенного походження різного ступеня диференціації, у 29 % — недиференційований РШМ.

Спостерігалися переважно змішані форми злоякісного росту пухлин. Екзо-ендофітні форми РШМ з вираженим екзофітним компонентом мали епідермоїдне походження у 69 %, з переважанням ендофітного компоненту — в 31 % пацієнток.

Поширеність процесу на стінки піхви (вагінальний варіант) діагностовано у 23 %, ураження клітковини малого таза — в 57 % хворих. Регіонарне метастатичне ураження лімфатичних вузлів виявлено в 45 % пацієнток.

Загальний стан хворих відповідав 1–2 балам за шкалою Performance status ECOG/WHO. У 23 осіб до лікування відмічався больовий синдром у поперековому відділі хребта та у надлобковій ділянці живота, інтоксикаційний синдром різного ступеня вираженості — у 28. Хронічні маткові кровотечі до лікування та на початку ППТ мали місце у 15 хворих на МПРШМ, у 12 — захворювання супроводжувалося вторинною анемією. В анамнезі у 7 жінок протягом 7–15 років — внутриматкова спіраль.

Вибір тактики лікування згідно з розробленими нами методами комплексного консервативного лікування зумовлювався поширеністю процесу, його анатомічними та морфологічними параметрами, наявністю/відсутністю залучення до нього регіонарних лімфатичних вузлів та інших факторів прогнозу.

Жінкам похилого віку з місцевопоширеними епідермоїдними формами раку високого і помірного ступеня диференціації та аденокарциномами шийки матки, без виражених ознак агресивності пухлинного процесу, наявності анемії та інших чинників радіорезистентності призначали ППТ на фоні гідроксисечовини. Хворим молодого віку, з прогностично несприятливими гістологічними формами РШМ, за наявності даних про метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів (регіонарно-метастатичні процеси) і свідчень високого агресивного потенціалу пухлини ППТ та ХПТ супроводжували призначенням α -2b ІНФ (лаферону).

Токсичність ХПТ оцінювали за класифікацією RTOG/EORTC, 1995, доповненою критеріями Кооперативної групи дослідників.

У процесі лікування проводили динамічний моніторинг його ефективності. Регресію пухлин оцінювали за сукупністю клінічних і сонографічних показників (динаміка максимального діаметра утвору-мішені).

Повна резорбція пухлинних утворів спостерігалась у 28 % хворих 1-ї групи та в 32 % — 2-ї (в контрольній групі — у 27 %), часткова — у 36 та 41 % відповідно у пацієнок 1-ї та 2-ї груп і у 29 % — контрольної.

Усі хворі задовільно перенесли лікування. Токсичних проявів, що перевищували II ступінь токсичності, не відзначено.

Отже попередні результати свідчать про ефективність застосування розроблених методів консервативної терапії хворих на МПРШМ. Набір клінічного матеріалу продовжується.

Література

1. Жілка Н.Я. // *Здор. женщ.* — 2005. — № 2. — С. 4–7.
2. *Рак в Україні 2001–2002* // Бюл. Нац. канцер-реєстру України. — 2003. — № 4. — 72 с.
3. Винокуров В.Л. // *Вопр. онкол.* — 2003. — Т. 49, № 5. — С. 656–663.
4. Тюляндін С.А., Марьина Л.А. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки // *Матер. VII Рос. онколог. конгр.* — М., 2003. — С. 111–115.
5. Досаханов А.Х., Батырканова Ч.Ж., Абдрахманов Ж.Н. *Возможности модифицированной лучевой терапии в лечении рака шейки матки* // *Лучевая диагностика*

- и лучевая терапия в клинике XXI века: Матер. 3-го Рос. науч. форума. — М., ЦДХ, 2002. — С. 53–54.
6. Воронцова А.Л., Кудрявец Ю.И., Жильчук В.Е. // *Здор. женщ.* — 2003. — № 4(16). — С. 8–12.
7. Кадагидзе З.Г. // *Практ. онкол.* — 2003. — Т. 4, № 3. — С. 131–139.

В.С. Іванкова, І.Ю. Лялька, В.З. Губська,
Л.Т. Хруленко, Г.М. Шевченко

Інститут онкології АМН України, Київ

Сучасна тактика лікування плоскоклітинного раку анального каналу

Modern tactics of treatment for squamous cell anal cancer

На сьогодні залишаються актуальними питання, пов'язані з діагностикою та лікуванням раку анального каналу (РАК). Це пояснюється тим, що досі не розроблено єдиної стандартної схеми терапії цієї недуги. Низька онкологічна ефективність і каліцтво внаслідок черевно-промежної екстирпації прямої кишки зумовили необхідність пошуку нових методів лікування.

Захворюваність на РАК складає 2–5 % злоякісних пухлин прямої кишки [1]. У структурі онкологічної захворюваності в Україні РАК окремо не представлений. За даними Національного канцер-реєстру, захворюваність на рак прямої кишки та ануса в 2004 р. складала 18,2 на 100 тис. жителів України [2]. Анатомічна структура нижньоампулярного ректального відділу й анальної зони зумовлює особливості клінічного перебігу аноректальних карцином, включаючи характер їх поширення та специфічні підходи до тактики лікування. Саме клінічною доцільністю аргументується виділення плоскоклітинних карцином аноректальної зони в окрему нозологічну одиницю.

Серед гістологічних форм злоякісних новоутворів аноректальної ділянки переважають пухлини епітеліального генезу. За даними різних авторів, на епідермоїдні форми раку припадає від 75 до 85 % [1, 3].

Плоскоклітинний рак анального каналу (ПРАК) має чітку тенденцію до інтенсивної інвазії, як за горизонтальним рівнем, так і уздовж прямої кишки. Для низькодиференційованих пухлин характерним є раннє формування виразок. Високий ступінь агресивності ПРАК зумовлюється інтенсивним місцевим поширенням процесу, а також високою потенцією до метастазування, переважно лімфогенного [3]. На початкових стадіях процесу (при ураженні слизового і підслизового шарів), регіонарні і віддалені метастази виявляються в 15–20 % випадків [3].

Процес туморогенезу ПРАК мультифакторний і поетапний. Визначальну роль в його ініціації відіграє папіломовірусна інфекція. Інфікованість таким вірусом людини виявляється у 80 % пацієнтів з аноректальними карциномами. У 60–90 % хворих на інвазивні форми ПРАК виділяють антитіла до папіломовірусу НРV-16 штаму [1, 4].

Вчасна й адекватна діагностика ПРАК ускладнена через широкий спектр клінічних проявів і відсутність патогномонічних симптомів; прогноз перебігу визначається поширеністю процесу, його анатомо-морфологічними особливостями, віком та загальносоматичним станом пацієнта, а також адекватністю лікувальних заходів.

До 1980 р. єдиним радикальним методом лікування ПРАК була червонно-промежинна екстирпація (ЧПЕ) прямої кишки, доповнена у разі необхідності операцією Дюкена (пахова лімфаденектомія). За даними різних авторів, 5-річна виживаність пацієнтів після ЧПЕ складала в середньому від 33 до 65 % [3].

З часом були розроблені методи консервативного та комбінованого лікування плоскоклітинних аноректальних карцином з використанням різних технологій хемопроменевої терапії (ХПТ).

Дослідженнями багатьох учених [5–8] доведена ефективність променевої терапії (ПТ) і ХПТ ПРАК. Відносно висока радіочутливість епідермоїдних карцином анального каналу дозволяє за допомогою йонізуючого випромінювання у комбінації з цитостатичною терапією досягти результатів, що успішно конкурують з результатами хірургічного та комбінованого лікування (табл. 1, 2). Застосування цих методів дозволило досягти локального контролю за пухлиною зі збереженням функції замикального апарату прямої кишки у більшості пацієнтів [9].

Таблиця 1

Результати променевої терапії (СОД 50–65 Гр) хворих на плоскоклітинний рак анального каналу, %

Автор	Повна регресія первинної пухлини		5-річна виживаність
	T1–2	T3–4	
G. Newman та співавт.	81	65	66
M. Shlienger та співавт.	72	60	65
S. Papillon та F.F. Montbarbon	93	85	65

Таблиця 2

Результати променевої терапії (СОД 50 Гр) у комбінації з 5-фторурацилом і мітоміцином С у хворих на епідермоїдний рак анального каналу, %

Автор	Повна регресія первинної пухлини		5-річна виживаність
	T1–2	T3–4	
G. Tanum та співавт.	93	75	72
B. Cummings та співавт.	93	80	65
I. H. F. Schneider та співавт.	95	74	77

Таким чином, ПРАК можна віднести до солідних пухлин, для яких хірургічний метод лікування перестав бути «золотим стандартом» [10].

У НДІ онкології ім. М.М. Петрова було розроблено метод комбінованого лікування РАК з ЧПЕ на першому етапі, доповнений у 10 % випадків паховою лімфаденектомією. У післяопераційному періоді хворим проводили дистанційну променеву терапію СОД 55–60 Гр, 5-річна виживаність при використанні цього методу складала 53 %, тоді як у пацієнтів, які зазнали тільки хірургічного втручання, цей показник становив 43,4 % [3].

В економічно розвинених країнах Європи і Америки, визначаючи стратегію лікування ПРАК, віддають перевагу комплексним підходам з використанням ПТ або ХПТ як лікувального заходу першої лінії.

Комбінацію ПТ з 5-фторурацилом (5-FU) та мітоміцином (ММС) багато авторів вважають стандартом у лікуванні більшості хворих на РАК [11]. Результати рандомізованих досліджень III фази продемонстрували перевагу у лікуванні ПРАК комбінації 5-фторурацилу і мітоміцину в поєднанні з ПТ за радикальною програмою. Безрецидивна виживаність пацієнтів, яким проводили лікування за схемою: ПТ-5-FU-мітоміцин, сягала 73 %, перевищуючи на 22 % досягнуту при лікуванні за схемою ПТ-5-FU [12] (5-річна виживаність при застосуванні таких схем лікування становить 52–87 %) [3].

Рандомізовані дослідження останніх років продемонстрували переваги ХПТ у лікуванні місцевопоширених карцином анального каналу [3].

У РОНЦ ім. М.М. Блохіна РАМН розроблено метод терморадіохемотерапії ПРАК. Від ПТ СОД становила 60–70 Гр. Опроміювання проводили на фоні локальної НВЧ-гіпертермії та ПХТ із використанням препаратів платини і блеоміцину. Загальна 5-річна виживаність хворих при застосуванні цього методу лікування складала 71,5 %, рецидиви траплялися у 15,8 % випадків [13].

Ефективність ХПТ на початкових стадіях ПРАК не викликає сумнівів. При T1–T2 цей метод дозволяє досягти повної регресії первинної пухлини в 70–80 % випадків, за даними РОНЦ ім. М.М. Блохіна, і у 93–95 % випадків, за даними зарубіжних авторів [14]. Це дозволяє розглядати ХПТ як радикальний засіб лікування ПРАК на початкових стадіях процесу, який є альтернативою хірургічному втручанню (ЧПЕ). Суттєвою перевагою ХПТ є можливість збереження органа та його функцій, що позитивно позначається на якості життя хворих. Проблема пошуку ефективних методів лікування при місцевопоширених формах ПРАК не втрачає актуальності.

Аналізуючи світовий, а також попередній досвід відділів ПТ й абдомінальної онкології Інституту онкології АМН України, ми розробили метод ХПТ з метою поліпшення безпосередніх та віддалених результатів лікування місцевопоширених форм ПРАК.

Об'єктом дослідження були 8 хворих на ПРАК II–III стадії T2–T3 N0–N2 M0 віком 48–60 років.

Визначаючи алгоритм лікувальних заходів, ми враховували поширеність процесу, його індивідуальні, клінічні та анатомо-морфологічні параметри, а також інші фактори прогнозу захворювання, зокрема вік і соматичний стан пацієнта.

Метод ґрунтується на використанні кселоди та мітоміцину в радіомодифікувальних дозах у процесі ПТ за розробленими нами методами.

Допроменеву топоетричну підготовку хворих виконували на рентгенівському симуляторі SimViem 3000 (Siemens). Формували індивідуальні поля опромінювання:

- анальну ділянку (осередок);
- параректальну та клітковину малого таза;
- пахові зони.

Променеву терапію проводили в 2 етапи за розщепленою методикою на апаратах «Меватрон КД2» і РОКУС.

На 1-му етапі здійснювали дистанційне опромінювання РОД 2 Гр \times 5 разів на тиждень до СОД 40–44 Гр. У перший день опромінювання хворим вводили мітоміцин у дозі 7 мг/м² внутрієнно інфузійно, починаючи з другого дня, протягом 1-го етапу ПТ хворим призначали капецитабін у дозі 500–825 мг/м².

Після 2–3-тижневої перерви оцінювали ефективність проведеної ХПТ і визначали подальшу тактику лікування. За резорбції пухлини більш як на 50 % здійснювали 2-й етап консервативної ХПТ. Лікування починали із внутрієнного інфузійного введення мітоміцину 7 мг/м². Залежно від локалізації первинного осередку ПТ продовжували методом дистанційного опромінювання з промежинного поля або методом поєднання дистанційного опромінювання з контактною брахітерапією. Внутрієрощинне опромінювання проводили на установці АГАТ-ВУ, один раз на тиждень РОД — 5 Гр, до СОД — 10–15–20 Гр; СОД за 2 етапи поєднаної променевої терапії (ППТ) — 65–70 Гр.

Всі хворі задовільно перенесли ХПТ, токсичність лікування оцінювали за класифікацією RTOG/EORT, 1995. Вираженість проявів загальної токсичності не перевищувала II ступеня, і не призводила до порушення ритму лікування. Лейкопенію I ступеня токсичності виявлено у 4 хворих, II — у 1; прояви ентероколіту I ступеня токсичності — у 3 хворих.

Місцеві мукозити у вигляді катаральних ректитів спостерігали в 2 хворих, епідерміти I ступеня токсичності — у 7.

Регресію пухлини оцінювали згідно з рекомендаціями EORTC 1994 р. за сукупністю даних клінічного обстеження, ректороманоскопії, трансректальної сонографії та доплерівського ультразвукового дослідження. В окремих випадках проводили КТ і МРТ [15].

По завершенні 1-го етапу лікування в усіх хворих виявлено виражену регресію пухлиного утвору (≥ 50 %), тому в подальшому лікування проводили консервативно — 2-й етап ХПТ.

Ефективність ХПТ оцінювали після вщухання явищ променевого ректиту та епідерміту (через 3–4 тижні після завершення лікування). Повну регресію пухлини констатовано в 6 хворих (75 %), часткову — в 2 (25 %). При спостереженні від 6 до 12 місяців пізніх променевих ускладнень і ознак прогресування захворювання не виявлено.

Таким чином, можна дійти висновку, що лікування хворих на місцевопоширений ПРАК за розробленим нами методом ХПТ є ефективним і не спричиняє токсичних проявів, які б суттєво погіршували якість життя пацієнтів. Пропонований метод ХПТ можна застосовувати як перший етап комбінованого лікування хворих на місцевопоширений ПРАК, а ХПТ місцевопоширених форм цієї хвороби може скласти успішну альтернативу хірургічному та комбінованому лікуванню. Перевагою консервативного методу терапії ПРАК є збереження органа та його функцій.

Триває науковий пошук адекватних методик комбінованого лікування, які базуються на збільшенні загальної виживаності та безрецидивного періоду, зниженні відсотка ускладнень і поліпшенні якості життя пацієнтів.

Література

1. Рыбаков Е. Г. // *Мед. газета*. — 2005. — № 1.
2. Федоренко З. П., Гулак Л. О., Горох Є. Л. та ін. *Рак в Україні, 2003–2004 рр.* — К., 2005. — С. 35–36.
3. Мельников О. П. // *Практ. онкол.* — 2002. — Т. 3, № 2 — С. 136–143.
4. Gerard F., Drouet E., Matuszszak M. et al. // *Lyon Chir.* — 1991. — Vol. 87. — P. 88–90.
5. Кныш В. И., Тимофеев Ю. М. *Злокачественные опухоли анального канала / РОНЦ им. Н. Н. Блохина.* — М., 1997. — 304 с.
6. Хрущев М. М., Симакина Е. П., Райфель Б. А. // *Мед. радиол.* — 1977. — № 8. — С. 19–25.
7. Norman D. Nigro // *Dis. Colon. Rect.* — 1991. — Vol. 34. — P. 482–486.
8. Papillon J., Montbarbon J. F. // *Ibid.* — 1987. — Vol. 17. — P. 1141–1151.
9. Воробьев Г. И., Одарюк Т. С., Костромина К. Н. и др. // *Рос. онкол. журн.* — 2000. — № 3. — С. 12–17.
10. Northover J.M.A. // *Lyon Chir.* — 1991. — Vol. 87. — P. 82–88.
11. Stafford S. L., Martenson J.A. // *Oncol.* — 1998. — № 10. — P. 373–377.
12. Flam M. // *J. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 14. — P. 2527–2539.
13. Тимофеев Ю. М., Коротков А. М. *Органосохраняющее лечение плоскоклеточного рака анального канала // Матер. 4-й Рос. онкол. конф.* — М., 2000.
14. Schneider M., Krzisch C., Pene F. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1989. — Vol. 17. — P. 1141–1151.
15. Шпарик Я. Б., Ковальчук Т. Б., Качмар Б. Т. *Довідник онколога.* — Львів, 2001. — С. 93–97.

В.П. Івчук, М.В. Соколовська

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ,

Київська міська онкологічна лікарня

Вибір методу сенсibilізації пухлини при радіотерапії хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини

The choice of tumor sensibilization method in oral cancer radiation therapy

Рак слизової оболонки ротової порожнини посідає одне з перших місць у структурі онкологічної захворюваності і становить серйозну проблему для ефективного лікування цього контингенту хворих. Перебіг захворювання та побічні ефекти, що виникають внаслідок традиційної терапії, супроводжуються тяжкими стражданнями пацієнтів. Зменшити їх і поліпшити результати лікування хворих можна при використанні найоптимальнішого методу терапії.

Провідне місце в лікуванні хворих на рак ротової порожнини посідає променева терапія (ПТ). Її застосовують приблизно у 2/3 хворих з цією патологією як самостійний метод, а також у складі комбінованого і комплексного лікування. Однак, при застосуванні ПТ не завжди досягається повна регресія пухлини, про що свідчить значна кількість локально-регіонарних рецидивів пухлинного процесу, а також низькі показники 5-річного виживання. У перші 1,5–2 роки рецидиви виникають у 41–57 % хворих з II–III стадією процесу, а 5-річне виживання становить 12,5–40 % [1].

Крім цього, малий спектр відмінностей у радіочутливості пухлини та навколишніх нормальних тканин призводить до розвитку променевих реакцій, ушкоджень та ускладнень. Тому пошук шляхів підвищення радіочутливості пухлин і, відповідно, ефективності їх лікування є актуальною проблемою радіаційної онкології. Одним з напрямків у її вирішенні є радіосенсибілізація пухлини такими методами, як локальна гіпертермія, термoxеморадіотерапія, внутріпухлинне введення радіомодифікатора, радіосенсибілізація малою дозою йонізувального випромінювання.

Метою нашої роботи було вивчення впливу цих методів радіосенсибілізації на ефективність лікування, а також визначення показань для застосування цих методів залежно від локалізації та ступеня поширеності пухлинного процесу.

Вплив методів радіомодифікації пухлини на ефективність променевого лікування вивчали у 89 осіб віком 39–79 років, хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини I–IV стадій. Середній вік хворих становив $55,3 \pm 7,6$ року. Серед них було 74 чоловіки і 15 жінок. Ураження пухлиною слизової оболонки дна порожнини рота спостерігалось у 56 осіб, язика — у 33. В усіх пацієнтів діагноз плоскоклітинний рак підтверджено морфологічно.

Досліджуваних хворих за методами радіосенсибілізації розділили на 4 групи, як показано в таблиці:

локальна гіпертермія — 24 хворих, термoxеморадіотерапія — 30, внутріпухлинне введення метронідазолу — 21, сенсibilізація малою дозою йонізувального випромінювання — 14 хворих.

До контрольної групи увійшли 25 осіб, репрезентативних досліджуваним, але у них променевою терапією виконували без радіомодифікації. Лікування проводили за радикальною програмою. Використовували дистанційне та поєднане опромінювання.

Локальну гіпертермію застосовували у пацієнтів із локалізацією пухлин на боковій поверхні язика, слизовій дна ротової порожнини, альвеолярного відростка нижньої щелепи з глибокою пухлинною інфільтрацією. Але при цьому були відсутні метастази у регіонарних лімфовузлах. Гіпертермію цим пацієнтам проводили на апараті «Термотрон-РФ-8» (Японія) — високочастотній ємкісній гіпертермічній установці з частотою 8 МГц двома електродами двічі на тиждень безпосередньо після сеансу радіотерапії. Температура в пухлині складала 41–42 °С. Кількість сеансів за курс лікування 6–8 [2, 3].

Термoxеморадіотерапію здійснювали у хворих з центральним розташуванням пухлинного процесу в більш пізніх стадіях захворювання, при інфільтративно-виразкових формах пухлини, наявності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах. Сеансу гіпертермії у цих пацієнтів передувало внутріартеріальне введення (через катетеризовану язикову, лицеву чи поверхневу скроневу артерію) 10–15 мг метотрексату. Гіпертермію пухлини проводили через 30 хв, а ще за 30 хв після її закінчення здійснювали опромінювання пацієнтів. Кількість сеансів термoxемотерапії за курс променевого лікування становила 8–10, при сумарній дозі метотрексату 100–120 мг [4, 5].

Внутріпухлинне введення радіомодифікатора (0,5 %-вого розчину метронідазолу) проводили пацієнтам, у яких пухлинний процес локалізувався в легкодоступних для цього ділянках ротової порожнини (переважно в передніх її відділах), а також при наявності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах. При цьому розчин метронідазолу вводили з розрахунку 0,4–0,6 мл на 1 см³ пухлинної тканини за 15–20 хв до опромінювання. Кількість внутріпухлинних введень складала в середньому 4–6, залежно від ступеня регресії пухлини. При дистанційних методах лікування метронідазол вводили після підведення дози на пухлину 20 Гр. У осіб, яких лікували поєднаною ПТ, радіосенсибілізацію використовували на другому етапі лікування [1, 2].

Метод радіосенсибілізації малою дозою йонізувального випромінювання використовували в пацієнтів із локалізацією пухлини у важкодоступних для маніпуляцій ділянках ротової порожнини (корінь язика, задні відділи порожнини рота), а також у випадках з особливо несприятливим прогнозом [2]. Суть методики полягає в тому, що РОД 2 Гр підводять за 2 фракції: спочатку сенсibilізувальну дозу 0,1 Гр і через 3 хв — основну — 1,9 Гр. Дія малої сенсibilізувальної дози проявляється стимуляцією процесів метаболізму в

пухлинних клітинах і порушенням системи клітинної регуляції. Стимуляція обмінних процесів перешкоджає реалізації захисних реакцій у пухлинних клітинах, а основна доза при цьому більше ушкоджує пухлинні клітини і знижує в них репаративні процеси. Це відповідно призводить до більшого радіоураження пухлини [6].

Ефективність методів радіосенсибілізації пухлини у процесі лікування хворих ми оцінювали за такими критеріями: регресія пухлини (повна — 100 %, часткова — більше 50 % та стабілізація пухлинного процесу — регресія менше 50 %), виживання хворих в термін 1–2 роки (таблиця), а також наявність чи відсутність побічних ефектів, спричинених самим методом радіосенсибілізації. Отримані результати порівнювали як між досліджуваними групами, так і з контрольною групою хворих, у яких радіотерапію проводили традиційним методом без радіомодифікації пухлини.

Перш за все слід зазначити, що у пацієнтів, яким ПТ здійснювали на фоні радіосенсибілізації пухлини, значно підвищувалась радіочутливість останньої, що дозволило зменшити сумарні осередкові дози (на первинний пухлинний осередок) за курс лікування на 10–15 Гр, порівняно з хворими контрольної групи. Крім того, в осіб досліджуваних груп спостерігалось зменшення частоти й ступеня вираженості променевої реакції і ушкоджень. Разом з тим, прояви їх легше піддавалися купіруванню медикаментозними засобами.

На підставі наведених нами критеріїв оцінки ефективності лікування відзначимо (див. таблицю), що повну регресію пухлини через 3 місяці після закінчення радіотерапії зафіксовано в 45 (50,5 %) осіб, тоді як у досліджуваних групах 37,5 % (у хворих, яким лікування проводили на фоні локальної гіпертермії) — 63,3 % (у тих, яким проводили термoxеморадіотерапію). У пацієнтів контрольної групи повна регресія пухлини мала місце лише в 4 (16 %) осіб з 25, що майже у 2,5–3 рази менше порівняно з досліджуваними групами. Найвищий відсоток (63,3 %) повної регресії пухлини ми спостерігали при термoxеморадіотерапії. Слід зазначити, що лікування цих хворих було пов'язане з додатковим травмуванням (катетеризація су-

дин та введення хемопрепарату), що супроводжувалося помірними больовими відчуттями, але ускладнень після проведення маніпуляцій у цих пацієнтів не було.

Таким чином, застосування радіосенсибілізації пухлини при променевому лікуванні дозволяє підвищити частоту її повної регресії у 2,5–3 рази порівняно з традиційним опромінюванням.

Часткову регресію пухлини ми спостерігали в середньому у 1/3 хворих, пролікованих з використанням радіосенсибілізації пухлини. Залежно від методу радіосенсибілізації частота була від 26,7 % — при термoxеморадіотерапії — до 35,7 % при сенсибілізації малою дозою йонізуювального випромінювання. У пацієнтів контрольної групи цей показник сягав 40 %. Зменшення кількості осіб із частковою регресією пухлини в зіставленні з пацієнтами контрольної групи пов'язане з тим, що у хворих, яким проводили променеве лікування з радіосенсибілізацією новоутвору, значно частіше спостерігали його повну регресію (у 2,5–3 рази).

Стабілізацію процесу нами діагностовано у 19,1 % хворих, пролікованих на фоні радіосенсибілізації пухлини, тоді як у осіб контрольної групи цей показник становив 44 %. Таким чином, з наведеного видно, що значно гірше проходить резорбція пухлини у пацієнтів, яким лікування проводили без використання сенсибілізації пухлини.

Значний інтерес представляють також отримані нами дані спостереження за виживанням хворих у термін 1 і 2 роки. Зазначимо, що з 89 пацієнтів, у яких при радіотерапії застосовували сенсибілізацію пухлини, померли в різні терміни до 1 року 30 (33,7 %). Залишилися живими 59 (66,3 %). З них протягом 2 років ми спостерігали 40 (44,9 %) пацієнтів. У контрольній групі протягом першого року спостереження з 25 померли 15 (60 %). Живими залишилися 10 (40 %) чоловік. Під спостереженням 2 роки перебувають 5 (20 %) осіб.

Таким чином видно, що показник смертності до 1 року у хворих, яким проводили променеве лікування з радіосенсибілізацією пухлини, майже удвічі менший і становить 33,7 % проти 60 % у пацієнтів контрольної групи. Однорічна виживаність у досліджува-

Результати променевого лікування хворих на рак слизової оболонки порожнини рота при застосуванні різних методів радіосенсибілізації пухлини

Група хворих за методом радіосенсибілізації пухлини	Кількість хворих	Результати лікування, n (%)				
		регресія		стабілізація процесу	виживання хворих, років	
		повна	часткова		1	2
Локальна гіпертермія	24	9 (37,5 %)	8 (33,3 %)	7 (29,2 %)	15 (62,5 %)	10 (41,6 %)
Термoxеморадіотерапія	30	19 (63,3 %)	8 (26,7 %)	3 (10,0 %)	22 (73,3 %)	17 (56,6 %)
Внутріпухлинне введення метронідазолу	21	10 (47,6 %)	6 (28,6 %)	5 (23,8 %)	11 (53,4 %)	6 (28,5 %)
Сенсибілізація малою дозою йонізуювальної радіації	14	7 (50,0 %)	5 (35,7 %)	2 (14,3 %)	11 (78,6 %)	7 (50,0 %)
Разом	89	45 (50,6 %)	27 (30,3 %)	17 (19,1 %)	59 (66,3 %)	40 (44,9 %)
Контрольна група	25	4 (16 %)	10 (40 %)	11 (44 %)	10 (40 %)	5 (20 %)

них групах становить від 78,6 % (у групі з сенсibiliзацією пухлини малою дозою радіації) до 53,4 % (у хворих із внутріпухлинним введенням метронідазолу) проти 40 % у контрольній групі. Рівень дворічного виживання в досліджуваних групах становить від 41,6 % (у групі з локальною гіпертермією) до 56,6 % (у групі з термохеморадіотерапією).

Окремо зазначимо, що у хворих, яким сенсibiliзацію пухлини проводили малою дозою радіації спостерігалися найкращі показники виживання. З 14 пацієнтів протягом 1 року померли лише 3 (21,4 %), залишилися живими 11 (78,6 %). З них 7 чоловік пережили дворічний термін спостереження. За всіма хворими ведеться подальше спостереження.

Отже, при радіосенсibiliзації пухлин (незалежно від методу) значно поліпшується ефективність радіотерапії.

Підсумовуючи можна сказати, що ПТ хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини із застосуванням радіосенсibiliзації пухлини на 34 % збільшує частоту її повної регресії порівняно з традиційним опромінюванням. При цьому, незалежно від методу, на 25 % збільшуються показники 1- та 2-річного виживання хворих.

Такі методи підвищення радіочутливості пухлини, як сенсibiliзація малою дозою радіації і внутріпухлинне введення 0,5 %-ого розчину метронідазолу прості у виконанні і можуть використовуватись практично у всіх радіологічних відділеннях онкологічних лікувальних закладів.

Література

1. Вороб'єв Ю.М., Джарадет И. // *Мед. радиол.* — 1992. — № 11–12. — С. 4–5.
2. Івчук В.П., Чеботарьова Т.І., Валевахіна та ін. // *УРЖ.* — 2002. — Т. X, вип. 3. — С. 270–272.
3. Kurpeshev O.K., Konoplannikov A.G. *Hyperthermia for tumor therapy.* — XVth Int. Symp. On Clinical Hyperthermia. — Lyon, France 1992. — P. 91.
4. Борисов В.И. // *Нижегород. мед. журн.* — 1995. — Т. 2, 3. — С. 34–36.
5. Чешук В.Е., Кравченко А.В., Лобанова О.Е. и соавт. *Локальная гипертермия баллончиковыми электродами в комбинированном лечении местнораспространенного рака слизистой оболочки ротовой полости и нижней губы* // *Наук.-практ. конф. «Онкологія XXI»: Тези доп.* — К., 2003. — С. 243–244.
6. Сухіна О.М. *Роль і місце променевої терапії в комплексному лікуванні раку яєчників* // *Автореф. дис.... д.м.н.* — К., 2002. — 37 с.

Д.А. Лазар

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

Модифікована гіперфракціонована променева терапія злоякісних пухлин головного мозку у дітей та підлітків Modified hyperfractional radiation therapy for brain malignancy in children and juveniles

Первинні злоякісні пухлини головного мозку (ГМ) у дітей та підлітків займають друге місце у структурі

дитячої онкозахворюваності, що складає, за даними різних авторів, від 14 до 22 % [1, 2]. В Україні, за показниками Національного канцер-реєстру, щорічно діагностуються 190–200 нових випадків злоякісних новоутворів ГМ, що відповідає захворюваності 1,9 на 100 тис. дитячого населення [3, 4]. Астроцитом є найбільш розповсюдженим гістологічним варіантом таких пухлин у дітей і зустрічається у 35 % випадків [5]. На другому місці в дитячій нейроонкології — медулобластома, яка виявляється у 20 % хворих [6]. Досить часто діагностуються епендимомми — 8 %, гліоми стовбура ГМ — 8 %, краніофарингіоми — 4 %, пухлини шишкоподібної залози — 4 % [7].

Лікувальна тактика пацієнтів дитячого віку базується на досвіді спостереження за дорослими. Як і у дорослих, пріоритетним методом лікування є хірургічне втручання з післяопераційною променевою терапією (ПТ), на об'єм яких впливає не тільки локалізація пухлини та її гістологічна форма, а й вік хворого [8]. Але у дітей значно рідше вдається виконати хірургічне втручання в радикальному обсязі [9, 10]. Центральна нервова система досягає морфологічної зрілості до 12–18 міс. життя, а процес мієлінізації закінчується до 24 міс. [11]. Опромінювання пухлин мозку до завершення процесу мієлінізації і повного розвитку ГМ веде до його недорозвинення та дисфункції ЦНС [12]. У зв'язку з цим опромінювання новоутворів ГМ у дітей недоцільно проводити до 2–3-річного віку, оскільки ПТ негативно впливає на розвиток моторно-сенсорної функції мозку, розвиток інтелектуальних здібностей, викликаючи різний ступінь необоротних неврологічних та нейропсихічних порушень [2].

Підвищення ефективності опромінювання дітей, хворих на пухлини ГМ, як і дорослих, має неминуче поєднуватися з оптимальними варіантами ПТ. Більшість хворих гине в ранні терміни після лікування [13]. Рациональний вибір методики опромінювання та підведення високих сумарних осередкових доз здатні забезпечити збільшення тривалості життя хворих та поліпшити його якість [14, 15].

Променеву терапію проведено 81 дитині віком 3–16 років. З них 62 (76,5 %) опромінювали після тотального чи субтотального видалення пухлини, а 19 (23,5 %) — ПТ проводили як самостійний метод лікування. За гістологічною ознакою (рис. 1) у більшості пацієнтів 26 хворих (32 %) діагностовано медулобластома, у 23 (28,4 %) — астроцитому, потім 12 (14,8 %) — гліому стовбура ГМ та епендимому високого ступеня злоякісності — 9 (11,1 %), пухлини шишкоподібної залози — 7 (8,6 %) і менінгіоми — 4 хворих (4,9 %).

Вибір методу лікування значною мірою залежав від локалізації пухлини та її гістологічної форми (табл. 1). Так, усі 12 пацієнтів з гліомою стовбура ГМ та 7 із новоутворами шишкоподібної залози, з огляду на неможливість хірургічного втручання на цих зонах ГМ, отримали тільки ПТ. Для 62 хворих на медулобластома, астроцитому, епендимому високого ступеня

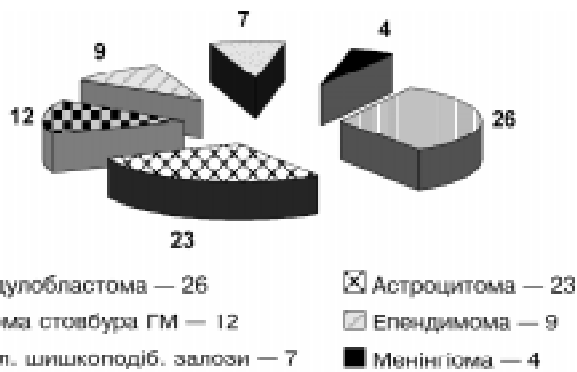


Рис. 1. Кількісний розподіл пацієнтів за гістологічною ознакою

злоякісності та менінгіому проведено комбіноване лікування з післяопераційною ПТ.

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів залежно від гістологічної форми пухлини і методу лікування

Нозологічна форма	Вид лікування	
	хірург. + ПТ	ПТ
Медулобластома	26	–
Астроцитома	23	–
Гліома стовбура ГМ	–	12
Епендиміома високого ступеня злоякісності	9	–
Пухлини шишкоподібної залози	–	7
Менінгіома	4	–
Разом	62	19

При ПТ пухлин, схильних до поширення субарахноїдальним простором (медулобластома — 26 хворих, епендиміома високого ступеня злоякісності — 9, пухлини шишкоподібної залози — 7) у 42 пацієнтів була застосована краніоспінальна методика опромінювання (табл. 2). Всі пацієнти отримали ПТ на базі радіологічного відділення Київської міської онкологічної лікарні. Опромінювання виконували на гамма-терапев-

тичних апаратах РОКУС-М та АГАТ-Р1 джерелом випромінювання ^{60}Co , потужністю експозиційної дози 135–160 Р/хв та ВДВ — 75 см.

Пацієнти були розподілені на дві групи. Першу групу (50 хворих, або 61,7 %) склали діти, опромінені за традиційною методикою, другу (31 пацієнт, або 38,3 %) — пацієнти, що отримували гіперфракціоновану променеву терапію (ГФПТ) з просторово-часовою оптимізацією дози. Дози та поля опромінювання були варіабельними залежно від віку дитини, гістологічної форми та локалізації пухлини. В роботі ми наводимо приклади формування полів і доз при модифікованому опромінюванні.

Модифікована методика лікування гліобластом, гліом стовбура ГМ, астроцитом III–IV ст. злоякісності, з огляду на відсутність чітких меж новоутвору, на першому етапі передбачала опромінювання самої пухлини та здорових мозкових тканин, розташованих на відстані 3–4 см від неї. На другому етапі лікування, для зниження променевого навантаження на навколишні мозкові тканини, розміри полів зменшували до 2–3 см від патологічного осередку (див. табл. 2).

Опромінювання астроцитом I–II ст. зл., менінгіом, з огляду на відсутність дифузного росту новоутвору та наявність чітких його меж, потребує менших розмірів полів. Тому модифікованому опромінюванню на першому етапі лікування підлягала сама пухлина та навколишні здорові тканини на відстані плюс 2–3 см від неї. На другому етапі лікування розміри полів зменшували до плюс 1–2 см від патологічного осередку (див. табл. 2).

З віком дитини толерантна доза для мозкової тканини дещо підвищується, тому для більш радикального їх лікування ми проводили корекцію разових та сумарних доз опромінення залежно від вікової групи пацієнтів (табл. 3).

Ефективність променевого впливу значною мірою залежить від сумарних доз опромінення. Тому необхідність підвищення СОД при одночасному зниженні ризику променевих ушкоджень радіочутливих структур головного мозку спонукала нас до застосування методики гіперфракціонованого опромінюван-

Таблиця 2

Методика модифікованої ПТ у пацієнтів дитячого віку

Гістологічна форма	Опромінювання	
	субтотальне, I етап	локальними полями, II етап
Гліобластома Гліома стовбура ГМ Астроцитома III–IV ст. зл.	+ 3 — 4 см	+ 2 — 3 см
Астроцитома I–II ст. зл.	+ 2 — 3 см	+ 1 — 2 см
Злоякісна менінгіома	+ 3 — 4 см	+ 2 — 3 см
Менінгіома	+ 2 — 3 см	+ 1 — 2 см
Медулобластома Епендиміома III–IV ст. зл. (епендимобластома) Пухлини шишкоподібної залози (пінеобластома, гермінома та ін.)	Весь ГМ, нижня межа поля проходить вздовж нижньої поверхні другого шийного хребця (C2)	Локально задньочерепна ямка + весь спинний мозок від третього шийного (C3) до другого сакрального хребця (S2)
Епендиміома I–II ст. зл.		Локально III або IV шлуночок головного мозку

Таблиця 3

Разові і сумарні осередкові дози опромінення, Гр, залежно від віку дитини

Вік дитини, років	Р ОД	С ОД
3	1,5	45
4	1,5–1,8	45–50,4
5	1,5–1,8	50,4–54
Більше 5	1,8	54–55,8
Мультиформна гліобластома	1,8–2,0	55,8–60

ня, що проводили до РОД 1,1 Гр двічі на добу з інтервалом між фракціями 4 години; СОД залежала як від гістологічної форми новоутвору, так і віку дитини (табл. 4).

У разі застосування ГФПТ з просторово-часовою оптимізацією дози пацієнтам із астроцитомою та менінгіомою підводили СОД 35,2–39,6 Гр (52,6–59,2 од. ЧДФ, ізоєфективна доза 31,6–36,8 Гр) великими та локальними полями додавали ще 17,6–24,2 Гр (26,3–45,2 од. ЧДФ, ізоєфективна доза 16–26,8 Гр). Таким чином, за весь курс модифікованої ПТ новоутвір опромінювався СОД на рівні 52,8–63,8 Гр (78,9–104,4 од. ЧДФ, ізоєфективна доза 47,6–63,6 Гр). Високозлостійкі та радіорезистентні гліоми стовбура ГМ, гліобластоми та астроцитоми III–IV ст. зл., як і у дорослих хворих, ми опромінювали більшими сумарними дозами. На першому етапі підводили СОД 37,6–41,8 Гр (55,9–62,5 од. ЧДФ, ізоєфективна доза 34–38 Гр). Після зменшення розмірів полів локально додавали 26,4–30,8 Гр (39,5–46,1 од. ЧДФ, ізоєфективна доза 24–28 Гр). За весь курс ПТ пухлина отримувала СОД 63,8–72,6 Гр (95,4–108,6 од. ЧДФ, ізоєфективна доза 58–66 Гр).

При модифікованій ПТ (табл. 5) пухлин, схильних до поширення субарахноїдальним простором (медулобластома, епендиміома, пухлини шишкоподібної залози), опромінювали весь головний мозок СОД 36,9 Гр (59,2 од. ЧДФ, ізоєфективна доза 36,8 Гр). Потім поля зменшували та опромінювали локально тільки первинний осередок (задньочерепну ямку) до СОД 22 Гр (32,9 од. ЧДФ, ізоєфективна доза становила 20 Гр). Таким чином, злостійкий новоутвір отримував сумарну дозу за весь курс лікування на рівні 61,6 Гр (92,1 од. ЧДФ, ізоєфективна доза 56,8 Гр). Як і при традиційній методиці лікування, додатковому променевому впливу підлягав весь спинний мозок від третього шийного до другого сакрального хребця. Сумарну дозу на весь лікувальний об'єм доводили до 36,9 Гр (59,2 од. ЧДФ, ізоєфективна доза 36,8 Гр).

Підвищення толерантної дози мозкової тканини з віком пацієнта дозволяло нам збільшити сумарні поглинуті та ізоєфективні дози в патологічному осередку. Модифікована ПТ (табл. 6) передбачала опромінювання первинного осередку у дітей віком 3 р. СОД 52,8 Гр (78,98 од. ЧДФ, ізоєфективна доза 47,6 Гр), 4 р. — СОД 52,8–55 Гр (78,98–82,5 од. ЧДФ,

ізоєфективна доза 47,6–50 Гр), 5 р. — СОД 55–61,6 Гр (82,5–92,12 од. ЧДФ, ізоєфективна доза 50–56,8 Гр). Дітей старших за 5 років опромінювали вищими сумарними дозами — СОД у межах 61,6–63,8 Гр (92,12–95,4 од. ЧДФ, ізоєфективна доза 56,8–58 Гр). Гліоми стовбура ГМ у всіх вікових категоріях хворих дітей опромінювали високими сумарними дозами — 63,8–72,6 Гр (95,4–108,6 од. ЧДФ, ізоєфективна доза 58–66 Гр).

Крім хірургічного втручання та ПТ, більшість дітей (91,4 %, 74 хворих з 81) в післяопераційному періоді, на фоні ПТ чи після неї, отримували хемотерапію за стандартними протоколами, які включали ломустин, прокарбазин, натулан, фторурацил, препарати платини та різні варіанти їх комбінації залежно від гістологічної форми пухлини.

Дванадцять дітям після хірургічного втручання на фоні ПТ як радіомодифікатор призначали препарат «Капецитабін» («Кселода»): рег ос по 500 мг двічі на добу, з інтервалом між прийомами 12 годин, протягом 30 днів. Сумарна курсова доза радіомодифікатора становила 30 г.

У наших дослідженнях оцінку ефективності лікування проводили на підставі аналізу показників тривалості і якості життя за шкалою Lansky, термінів ремісії. Найменша тривалість життя хворих, незалежно від гістологічної форми пухлини, була констатована у групі, яка отримувала лише ПТ за традиційними методиками. Понад один рік після опромінювання прожило 58,8 % хворих, 2 роки — 40,3 % та 3 роки — лише 29,2 % пацієнтів (табл. 7). Більше 4 років не прожив жоден хворий. Проведення курсу ПТ з просторово-часовою оптимізацією дози дозволило нам значно поліпшити ці показники. Так, 1 рік прожило 81,9 % хворих дітей, 2 роки — 70,4 %, 3 роки — 61,9 %, 4 роки — 42,7 %, 5 і більше років — 29,8 % пацієнтів. Такі відносно нетривалі терміни життя хворих після проведення тільки ПТ пояснюються тим, що у цієї категорії пацієнтів були переважно діагностовані гліоми стовбура ГМ і астроцитоми високого ступеня злості. Але слід зазначити, що використання гіперфракціонованого опромінювання дозволило нам підвищити вищезгадані показники виживаності на 20–25 % і більше. Значно кращі показники середньої тривалості життя констатовано в групі дітей, які отримали комбіноване лікування, а саме — хірургічне втручання в адекватному об'ємі та післяопераційний курс ПТ. Хірургічне втручання з традиційним опромінюванням підвищило 5-річну виживаність в середньому до 50,6 % хворих порівняно з 29,8 % при застосуванні тільки гіперфракціонованої ПТ та більше ніж на 50 % ніж при використанні традиційної ПТ. Найбільші терміни життя дітей, хворих на злості пухлини головного мозку, було зафіксовано у разі комбінованого лікування з модифікованим гіперфракціонованим опромінюванням. Всі проліковані у цій групі прожили 2 роки, 91,5 % пацієнтів — 3 роки, 72,3 % — 4 роки, 66,7 % пацієнтів — 5 і більше років (див. табл. 7).

Таблиця 4

Сумарні та ізоєфективні дози модифікованого опромінювання у пацієнтів дитячого віку залежно від гістологічної форми пухлини (РОД 1,1 Гр двічі на день)

Гістологічна форма	I етап(великі поля)			II етап(локальні поля)			Разом за весь курс опромінювання		
	СОД	одиниці ЧДФ	ізоєфективна доза	СОД	одиниці ЧДФ	ізоєфективна доза	СОД	одиниці ЧДФ	ізоєфективна доза
Медулобластома Епендиміома Пінеобластома Пухлини шишкоподібної залози	39,6	59,2	36,8	22	32,9	20	61,6	92,1	56,8
Астроцитіома Менінгіома	35,2–39,6	52,6–59,2	31,6–36,8	17,6–24,2	26,3–45,2	16–26,8	52,8–63,8	78,9–104,4	47,6–63,6
Гліома стовбура ГМ	37,4–41,8	55,9–62,5	34–38	26,4–30,8	39,5–46,1	24–28	63,8–72,6	95,4–108,6	58–66

Таблиця 5

Сумарні та ізоєфективні дози при модифікованому краніоспінальному опроміненні, Гр

Локалізація	РОД	Кількість фракцій	СОД	Одиниці ЧДФ	Ізоєфективна доза
Весь ГМ (до С2)	1,1 Гр × 2 рази на день	36	39,6	59,22	36,8
Спінальний канал (С3–S2)		36	39,6	59,22	36,8
Первинний осередок		+ 20	+ 22	+ 32,9	+ 20
Разом		56	61,6	92,12	56,8

Таблиця 6

Сумарні та ізоєфективні дози модифікованого опромінення, Гр, залежно від віку дитини

Вік, років	РОД	СОД	Одиниці ЧДФ	Ізоєфективна доза
3	1,1 Гр × 2 рази на день	52,8	78,98	47,6
4		52,8–55	78,98–82,5	47,6–50,0
5		55–61,6	82,5–92,12	50,0–56,8
Більше 5		61,6–63,8	92,12–95,4	56,8–58,0
Мультиформна гліобластома		63,8–72,6	95,4–108,6	58,0–66,0

Таблиця 7

Результати лікування хворих на первинні пухлини ГМ залежно від методів терапії, %

Вживаність, років	ПТ	Хірургічне + ПТ	Гіперфракціонована ПТ	Хірургічне + ГФ ПТ
1	58,8	90,2	81,9	100,0
2	40,3	84,7	70,4	100,0
3	29,2	79,6	61,9	91,5
4	–	61,8	42,7	72,3
5 і більше	–	50,6	29,8	66,7

Таблиця 8

Середня тривалість життя хворих залежно від методів лікування та гістологічної форми первинної пухлини ГМ, міс.

Нозологічна форма	Традиційні методи		Гіперфракціоновані методи	
	традиційна ПТ	комбіноване лікування	гіперфракціоноване опромінювання	комбіноване лікування
Гліома стовбура ГМ	13,2 ± 4,3	–	19,8 ± 3,1	–
Пухлини шишкоподібної залози	48 ± 5,4	–	69 ± 5,8	–
Медулобластома	–	67,2 ± 6,7	–	81,5 ± 6,5
Епендиміома	–	64,8 ± 8,3	–	75,7 ± 7,3
Менінгіома	–	61,8 ± 7,9	–	79,8 ± 9,7
Астроцитіома	–	72,9 ± 6,8	–	89,0 ± 9,6

Тривалість життя дітей з пухлинами ГМ також, крім методу лікування, значною мірою залежала від гістологічної форми новоутвору. Так, найменшою — в середньому $13,2 \pm 4,3$ міс. вона була у разі опромінювання гліом стовбура ГМ за традиційною методикою (табл. 8).

Застосування гіперфракціонованих методик опромінювання гліом стовбура ГМ з просторово-часовою оптимізацією дози дозволило поліпшити результати лікування з $13,2 \pm 4,3$ міс. при традиційному опроміненні до $19,8 \pm 3,1$ міс. при гіперфракціонованому, тобто в середньому на 5–7 місяців. Аналогічні тенденції ми спостерігали у разі лікування пухлин шишкоподібної залози (пінеобластоми, герміноми та ін.). Середня тривалість життя пацієнтів дитячого віку зросла з $48,0 \pm 5,4$ міс. при традиційному опромінюванні до $69,0 \pm 5,8$ міс. при застосуванні гіперфракціонованих методик ПТ, що супроводжувалось значним регресом неврологічної симптоматики та доповнювалось об'єктивними даними досліджень у динаміці (контрольні МРТ чи КТ обстеження).

Подібну різницю в середній тривалості життя дітей ми також констатували при комбінованому лікуванні медулобластоми, епендимомми, менингіоми, астроцитомми за традиційною методикою опромінювання та модифікованою методикою з просторово-часовою оптимізацією дози. Були отримані показники середньої тривалості життя дітей, хворих на медулобластому, після комбінованого лікування з традиційним опромінюванням на рівні $67,2 \pm 6,7$ міс. Застосування ГФ ПТ підвищило середню тривалість життя до $81,5 \pm 6,5$ міс. Просторово-часова оптимізація ПТ після хірургічного втручання дозволила збільшити значення показника у дітей, хворих на епендимому, з $64,8 \pm 8,3$ міс. до $75,7 \pm 7,3$ міс., на менингіоми — з $61,8 \pm 7,9$ міс. до $79,8 \pm 9,7$ міс. та астроцитомми з $72,9 \pm 6,8$ міс. до $89,0 \pm 9,6$ міс. порівняно з традиційним опромінюванням.

Одним з можливих варіантів підвищення ефективності ПТ є препарат «Кселода», використовуваний у наших дослідженнях. Статистично точно встановлено, що його застосування як радіомодифікатора в рівнозначних групах хворих дітей із пухлинами ГМ дозволило подовжити терміни життя на 3–4 місяці без будь-якої токсичної дії.

Наприкінці слід зазначити, що при формуванні просторово-часового розподілу дози модифікованого опромінення у пацієнтів дитячого віку, як і у дорослих хворих, слід спиратися насамперед на дані про гістологічну форму новоутвору та його радіобіологічні особливості. Поліпшення результатів ПТ пухлин ГМ у дітей лежить у площині індивідуального підходу до формування розміру, напрямку і кількості полів опромінювання за рахунок побудови анатомо-топографічної комп'ютерної карти та оптимального вибору разових і сумарних осередкових доз. Застосування гіперфракціонованих методик ПТ з просторово-часовою оптимізацією дози за рахунок підвищення сумарних осередкових доз з $45,0$ – $55,8$ до 58 – 66 Гр дозволи-

ло подовжити терміни життя пацієнтів дитячого віку на 25–30 % без урахування гістологічної форми первинного осередку. Найвищі показники середньої тривалості життя хворих спостерігали при комбінованому лікуванні з гіперфракціонованим опромінюванням та раціональним вибором меж полів астроцитом I–II ст.зл. — $89,0 \pm 9,6$ міс. Значно нижчими вони були при комбінованому лікуванні з традиційним опромінюванням — $72,9 \pm 6,8$ міс. Найнижчою середньою тривалість життя хворих залишається у разі опромінювання гліобластом та гліом стовбура ГМ — $13,2 \pm 4,3$ міс., хоча гіперфракціоновані методики лікування все ж дозволили підвищити цей показник до $19,8 \pm 3,1$ міс.

Застосування ПТ з просторово-часовою оптимізацією дози дало можливість збільшити кількість повних регресій новоутворів після проведеного лікування з 16,7 до 81 % хворих, збільшити терміни до появи рецидиву захворювання при високозлоякісних пухлинах головного мозку з 6–10 до 14–18 міс., поліпшити якість життя хворих дітей з 50–60 до 70–80 % за шкалою Lansky, не збільшивши при цьому загальну кількість променевих реакцій та ускладнень.

Отже, на підставі викладеного, можна зробити такі висновки.

Комплексне застосування хірургічного втручання з післяопераційною ПТ у дітей та підлітків — найефективніший метод лікування злоякісних пухлин ГМ. Поліпшення результатів лікування хворих на дану патологію пов'язане з ширшим застосуванням модифікованих методик опромінювання та селективного впливу на радіочутливість пухлинної тканини. З огляду на це, ГФ ПТ з просторово-часовою оптимізацією дози є найоптимальнішою методикою опромінювання як у практичному, так і в економічному плані.

Завдяки її застосуванню можна підвищити дозовий діапазон на пухлину до 58–66 Гр, тим самим збільшивши цитостатичний ефект на новоутвір без збільшення ризику ушкодження нормальних тканин, а також уможливити проведення ПТ в повному обсязі за один етап. Гіперфракціоноване опромінювання підвищує середню тривалість життя на 25–30 % і більше при всіх гістологічних формах пухлин ГМ. Використання препарату «Кселода» як радіомодифікатора підвищує тривалість життя хворих на злоякісні пухлини ГМ на 3–4 місяці та буде предметом наших подальших досліджень.

Література

1. Грицюк І.П., Андрусенко М.Л., Валецький М.Л. та ін. // УРЖ. — 2001. — Т. IX, вип. 2. — С. 160.
2. Дурнов Л.А. // *Вопр. онкол.* — 1995. — Т. 41, № 2. — С. 71–74.
3. Осинский С.П., Щеглов В.И., Аннин Е.А., Гуляев В.Г. // *Укр. журн. малоінваз. та ендоскоп. хірург.* — 1998. — Т. 2, № 4. — С. 37–44.
4. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Э.Л. та ін. // *Рак в Україні, 2002–2003. Бюл. Нац. канцер-реєстру України.* — № 5. — К., 2004. — 94 с.
5. Оклюшин В.Е. *Основные принципы хирургического лечения больных с базальными менингиомами* // *Хирургия внутрочерепных экстрацеребральных опухолей* / Под ред. Г.С.Тиглиева, В.Е. Оклюшина. —

- СПб: РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, 1997. — С. 111–145.
6. Arienti V.M., Botturi A., Boiardi A. et al. // *Neurol. Sci.* — 2001. — Vol. 22, № 3. — P. 233–238.
 7. Guillamo J.S., Monjour A., Taillandier L. et al. // *Brain.* — 2001. — P. 2528–2539.
 8. Петрович С.В., Лукашевич Л.Н., Кибок М.С. и др. *Наблюдаемая выживаемость детей со злокачественными новообразованиями в Республике Беларусь (1989–2002 гг.) // Матер. III съезда онкол. и радиол. СНГ.* — Минск, 2004. — С. 405–406.
 9. Старжецкая М.В., Лазутин Ю.Н., Нестерова Ю.А. и др. *Пути улучшения комплексного лечения опухолей головного мозга у детей // Там же.* — С. 261.
 10. Schilsky R.S., Bertucci D., Vogelzang N.J. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20. — P. 582–587.
 11. Острейко О.В. *Продолженный рост злокачественных глиом супратенториальной локализации: повторные операции, катамнез и некоторые вопросы комбинированного лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.* — СПб, 2001. — 29 с.
 12. Reddy A.T. // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* — 2001. — Vol. 1, № 1. — P. 137–143.
 13. Do V., Gebbski V., Barton M.B. // *Radiother. Oncol.* — 2000. — Vol. 57, № 2. — P. 131–136.
 14. Kaido T., Hoshida T., Uranishi R. et al. // *J. Neurosurg.* — 2001. — Vol. 95, № 4. — P. 710–713.
 15. Loiseau H., Kantor G. // *Cancer Radiother.* — 2000. — Vol. 4, № 1. — P. 111–117.

Н.А. Мітряєва, Л.І. Сімонова,
Н.О. Бабенко, В.М. Горбенко,
В.З. Гертман, Л.В. Білогурова,
С.М. Пушкар

*Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України, Харків*

Оптимізація керамідного шляху апоптозу з використанням таксотеру у хворих на рак грудної залози в процесі променевої терапії

Optimizing apoptosis ceramide pathways using Taxoter in patients with breast cancer during radiation therapy

Променева терапія (ПТ) залишається одним із основних методів лікування раку грудної залози (РГЗ). Високий протипухлинний ефект ПТ здійснюється через різні молекулярні механізми, зокрема шляхом активації апоптозу, тобто запрограмованої природної загибелі клітин. Але відомо також, що деякі лінії пухлинних клітин можуть набувати резистентності до дії ПТ [1]. Тому актуальним є пошук індукторів апоптозу, які можна було б застосовувати у поєднанні з ПТ. В роботах останнього часу показано, що серед хемотерапевтичних агентів, здатних істотно підсилювати цитотоксичний та цитостатичний ефекти ПТ, своєю активністю особливо виділяються таксани [2], втім механізми індукції ними апоптозу практично не вивчені.

Водночас сучасною актуальною проблемою є дослідження керамідного шляху активації апоптозу в пухлинах [3, 4]. Встановлено, що існує два важливих взаємопов'язаних, проте альтернативних за своєю дією, шляхи регуляції життєздатності функції клітин — гліцероліпідний і сфінголіпідний. Перший шлях

діє при активації протеїн-кіназно-залежної проліферації. При реалізації сфінголіпідного шляху кераміди (ЦМ) виконують роль сильного адаптогена, а сфінгозин, здатний посилювати протеїн-кіназа₁-незалежну проліферацію, може спричинити виникнення апоптозу [5].

Цераміди відносять до сфінголіпідного шляху; вони належать до класу глікосфінголіпідів та утворюються в результаті гідролізу сфінгомієліну (СФМ) за участю сфінгомієлінази або синтезуються de novo в присутності синтази [3, 6]. Специфічний метаболічний керамідний шлях починається від сфінгомієліну (N-ацетилсфінгозин-1-фосфохолін), який є компонентом плазматичної мембрани більшості клітин ссавців, необхідним для активації апоптозу в ФНО- і Fas-індукованих системах під впливом опромінювання [6].

Церамід — вторинний месенджер сфінгомієлінового сигнал-передавального шляху [3]. Показано, що крім апоптозіндукуючої активності, ЦМ можуть викликати зупинку клітинного циклу [7]. Церамід індукує диференціювання, має антипроліферативну дію, блокує клітинний цикл у лейкозних клітинах і є потенціальним індуктором апоптозу. Зростання його кількості при активації СФМ характерне для апоптозу, індукovanого низькими поглинутими дозами йонізуювального випромінювання, зокрема, в ендотеліальних клітинах аорти [8]. На численних прикладах показано, що перед загибеллю у клітинах накопичується керамід [3–8].

Таким чином, оскільки була встановлена участь керамідів у радіаційно індукovanій радіаційній загибелі клітин шляхом апоптозу, а таксани значно посилюють дію радіації при знищенні пухлин, природно припустити, що одним із механізмів дії таксанів на пухлинні клітини є їх вплив на метаболізм керамідів. Отже, вивчення механізму індукції керамідного шляху апоптозу таксанами при опроміненні — актуальна, перспективна та маловивчена проблема.

На підставі викладеного, метою даної роботи стало вивчення впливу таксотеру на вміст ЦМ і СФМ у пухлині та сироватці крові хворих на рак грудної залози (РГЗ) у процесі ПТ.

В Інституті медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ було обстежено 29 жінок віком 38–60 років з гістологічно підтвердженим діагнозом РГЗ ІІВ–ІІІВ стадії, (T2-3 N0-1 M0 — T1-4 N0-3 M0). За гістоструктурою практично всі пухлини належали до інфільтруючих часточкових і протокових раків.

За схемами лікування хворі були розподілені на 2 групи:

1-шу — 10 хворих на РГЗ ІІВ–ІІІВ стадії, які отримували комбіновану терапію з променевим компонентом у перед- та післяопераційному періодах;

2-гу — 19 пацієнток з РГЗ ІІВ–ІІІВ стадії, які отримували передопераційну комбіновану хемопроменеву терапію (ХПТ) із застосуванням таксотеру для посилення індукції апоптозу.

Опромінювання проводили на гамма-терапевтичному апараті РОКУС-М у режимі 2,0 Гр × 5 фракцій

на тиждень за програмою: на зону онкоосередку — СОД 60 Гр, на аксиллярну — СОД 45 Гр, а у випадку наявності конгломерату лімфовузлів додавали 20 Гр безперервно або через 2–3 тижні з таким же режимом фракціонування; СОД 40 Гр на надпідключичну і парастернальну ділянку. Протягом усього курсу ПТ раз на тиждень за 24 години до опромінювання внутрішньо вводили таксотер у дозі 20 мг крапельно на 400,0 мл фізіологічного розчину. Премедикацію робили дексаметазоном перорально двічі на день у разовій дозі 8 мг (16 мг на добу) протягом 3 діб. Таксотер вводили на 2-гу добу після початку премедикації.

Кров для дослідження забирали перед хірургічною операцією; зразки пухлинної тканини — під час операції.

Екстракцію ліпідів із сироватки крові та гомогенату пухлини проводили методом Фолча [9]; тканину пухлини перед тим гомогенізували в H_2O для більш повного руйнування клітин; ЦМ та СФМ розділяли хроматографічно в тонкому шарі сілікагелю Wodm (Німеччина), використовуючи метод [9].

Для ідентифікації ліпідів застосовували стандарти ЦМ та СФМ (Sigma), кількісно ліпіди визначали методом Марча та Венстайна [10] після попередньої їх екстракції із сілікагелю. Білок у гомогенаті тканини визначали за Лоурі [11].

Кількість апоптичних клітин у пухлинах оцінювали з використанням апоптичного індексу, який характеризує вміст клітин з морфологічними ознаками апоптозу. Дослідження проводили в резекційному матеріалі. Було виготовлено парафінові зрізи, які після депарафінування і промивання фосфатно-сольовим буфером (рН 7,0) забарвлювали барвником Hoechst 33342 (5 мг/мл) 20 хв при кімнатній температурі. За допомогою флуоресцентного мікроскопа рахували кількість клітин з характерною для апоптозу «структурою» — конденсацією і фрагментацією ядра, фрагментацією клітин з утворенням дискретних апоптичних тіл. Результати виражали у відсотковому відношенні клітин з флуоресцентними фрагментами ДНК апоптично змінених клітин на 100 досліджених пухлинних клітин у полі зору. Для морфологічної оцінки апоптозу шматочки біопсійного матеріалу фіксували в 10 %-вому забуференому формаліні (рН 7,0), піддавали парафіновій проводці, після чого забарвлювали гематоксилін-еозином за Ван Гізоном.

Статистичне опрацювання проводили з використанням пакета програм Statistica.

У попередніх дослідженнях нами було показано, що пацієнти з РГЗ дуже відрізняються за вмістом у крові керамідів [12]. Було встановлено, що у хворих на РГЗ до лікування вміст СФМ (попередника ЦМ) у сироватці крові коливався від 3,43 до 7,38 нмоль/мг білка, а в пухлині — від 4,47 до 36,21 нмоль/мг білка. У цих же осіб апоптичний індекс первинних новоутворів — інфільтруючої часточкової карциноми грудної залози з присутністю метастазів у лімфовузлах — був низьким, у межах від 1 до 5 %.

Отже, було виявлено, що хворі на РГЗ відрізняються за вмістом ЦМ у пухлині та за показниками апоптичного індексу. Отримані результати свідчать про те, що у деяких пацієнтів керамідоопосередкований апоптоз є інгібованим. Цей факт було використано для вибору тактики лікування та пошуку індукторів керамідного шляху апоптозу у хворих на РГЗ.

Для дослідження впливу радіосенсибілізуючої дії таксотеру на індукцію керамідного шляху апоптозу в процесі ПТ були дібрані пацієнти, однорідні щодо поширеності процесу за системою TNM (T2-3 N0-1 M0 — T1-4 N0-3 M0 ІВ–ІІВ стадій) з низьким апоптичним індексом (менше 5 %) та низьким вмістом ЦМ у пухлинах до ПТ (на момент дослідження неоперабельні). Було виділено дві групи. Першу склали 10 осіб, яким проводили традиційну ПТ, другу — 19 хворих, яким здійснювали радіомодифікацію таксотером.

У таблиці наведено дані щодо вмісту ЦМ у хворих на РГЗ в динаміці ПТ.

Наведені в таблиці дані свідчать, що у більшості пацієнтів 1-ї групи, в яких застосовували традиційне опромінювання, вміст ЦМ наприкінці лікування залишався на тому ж рівні, що й до ПТ, тобто керамідний шлях був заблокований. Серед хворих 1-ї групи вміст ЦМ зростав лише в одній пацієнтки. Апоптичний індекс у хворих цієї групи практично не змінювався.

У другій групі, де застосовували радіомодифікацію з таксотером, вміст ЦМ наприкінці лікування значно збільшувався — втричі у пухлині та в 1,7 разу у сироватці крові. Паралельно цьому апоптичний індекс у 2-ї групі зростав також у 3 рази.

Аналіз отриманих результатів свідчить, що при застосуванні радіомодифікації таксотером вміст ЦМ вірогідно зростає наприкінці курсу ПТ як у пухлині, так і в сироватці крові. Слід зазначити, що у хворих з індукцією апоптозу таксотером рівень ЦМ був віро-

Вміст ЦМ у хворих на РГЗ у динаміці ПТ, нмоль/мг білка

Об'єкт дослідження	Традиційна схема опромінювання (група 1)				Радіомодифікація таксотером (група 2)			
	до лікування	n	після лікування	n	до лікування	n	після лікування	n
Пухлина	2,56 ± 0,15	10	2,91 ± 0,12	9	2,81 ± 0,41	19	8,46 ± 0,82*	19
			5,23	1				
Сироватка крові	1,35 ± 0,11	10	1,39 ± 0,12	9	1,29 ± 0,09	19	2,28 ± 0,54*	19
			2,01	1				

Примітка. * — вірогідно порівняно з показниками до лікування, $p < 0,05$.

гідно вищим відносно не тільки вихідних показників, але й порівняно з показниками пацієнтів, яким проводили традиційну ПТ. Підвищення рівня ЦМ у хворих із радіомодифікацією водночас корелювало не тільки із зростанням апоптичного, але й зі зниженням мітотичного індексу в пухлинах та ступенем редукції пухлини і лімфатичних вузлів.

Клінічні дослідження групи хворих після ХПТ з таксотером за даними УЗД показали виражений ефект лікування з регресією пухлини в 90 % випадків. Морфологічні дослідження апоптозу підтверджують висновки щодо індуктивної дії опромінювання та таксотеру на церамідний шлях апоптозу в пухлинах РГЗ.

Отримані в цій роботі дані щодо істотного підвищення вмісту ЦМ у тканині пухлини під поєднаною дією опромінення і таксотеру у хворих на РГЗ узгоджуються з результатами інших дослідників, які встановили значне збільшення продукції ЦМ у різних ракових клітинах людини під дією даного протипухлинного препарату й опромінювання [13, 14].

Нами вперше проведені дослідження не в культурі клітин, а в пухлинах і сироватці крові онкологічних хворих у клінічних умовах. Встановлено, що використання таксотеру при променевої терапії РГЗ підвищує її ефективність шляхом накопичення ЦМ, який є відомим месенджером апоптозу ракових клітин. Треба зауважити, що зазначений ланцюг метаболічних та морфологічних змін у хворих на РГЗ, яким здійснювали радіомодифікацію таксотером, створює умови для продовження подальшої програми лікування, зокрема, хірургічного втручання, що неможливо було виконати в групі з традиційною ПТ.

Таким чином, радіомодифікація таксотером перевищує результати відомих методів традиційної ПТ хворих на РГЗ, що забезпечує повну чи часткову регресію первинної пухлини та створює можливість перевести завдяки високому протипухлинному ефекту в операбельний стан майже 90 % пацієнток із первинно-неоперабельним РГЗ (T2-3 N0-1M0 — T1-4 N0-3M0). Отримані результати клінічного впровадження використання малих доз таксотеру (разова доза — 20 мг) у комплексі з ПТ у класичному режимі переконливо доводять високу ефективність ХПТ у лікуванні неоперабельних форм РГЗ.

Література

1. Чехун В.Ф., Шишова Ю.В. // *Онкол.* — 2000. — Т.2, № 1–2. — С. 11–15.
2. Барабой В.А., Зінченко В.А., Сорочинський Б.В. // *Цитол. і генет.* — 2001. — № 1. — С. 16–21.
3. Jarvis W.D., Kolesnic R.N., Fornari F.A. // *Prot. Nat. Acad. Sci. USA.* — 1994. — Vol. 91, № 1. — P. 73.
4. Ji L., Zhang G., Uematsu S. et al. // *FEBS Lett.* — 1994. — Vol. 358, № 2. — P. 211–214.
5. Ohta H., Sweeney E.A., Masatune A. // *Cancer Res.* — 1995. — Vol. 5, № 3. — P. 691–697.
6. Kolesnick R.N., Haimovitz-Freidman A., Fuks Z. // *Biochem. Cell.* — 1994. — Vol. 72, № 4. — P. 471–474.
7. Jayadev S., Liu B., Bielawska A.E. // *J. Biol. Chem.* — 1996. — Vol. 270, № 5. — P. 2047–2052.
8. Haimovitz-Fridman A., Kan C.C., Ehleiter D. et al. // *J. Exp. Med.* — 1994. — Vol. 180. — P. 525–534.
9. Folch J., Lees M., Stanley G.H.S. // *J. Biochem.* — 1957. — № 226. — P.497–509.

10. March J.B., Weinstein D.B. // *J. Lipid Res.* — 1966. — № 7. — P. 574–580.
11. Lowry O.N., Rosebrough N.J., Farr A.E., Randall R.J. // *J. Biol. Chem.* — 1951. — Vol.193. — P. 265–275.
12. Мітряєва Н.А., Гребенік Л.В., Геррман В.З. та ін. *Показники стану церамідного шляху активації апоптозу у хворих на рак грудної залози.* // *Зб. наук. праць співробіт. КМАПО ім. П.Л. Шупика.* — К., 2004. — Вип.13, кн.1. — С.315–318.
13. Charles A.G., Han T.Y., Lin Y.Y. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 47, № 5. — P. 444–450.
14. Kim E.S., Khuri F.R. // *Oncol.* — 2002. — Vol. 16, № 6. — P. 97–105.

Н.Г. Семікоз, В.Г. Теряник,
І.І. Фефелова, Н.Г. Куква

*Донецький державний медичний університет
ім. М. Горького,*

Донецький обласний протипухлинний центр

Променева терапія при хворобі Пейроні Radiation therapy in Peyronie's disease

Протягом останніх 12 років, за даними багатьох авторів, збільшилася кількість звертань по медичну допомогу з приводу хвороби Пейроні. Тому дуже зріс інтерес до цього захворювання, яке нині помітно помолодшало, і найчастіше (до 78 %) трапляється у хворих віком 40–50 років.

Уперше це захворювання згадується в XVI столітті, докладно ж хворобу Пейроні описав у 1743 році придворний хірург Людовика XV Франсуа ля Пейроні. Патологічний процес локалізується у білковій оболонці печеристих тіл, виражається в її фібропластичній індурації, яка призводить до деформації статевого члена під час ерекції, появи больового синдрому, порушення еректильної функції аж до неможливості проведення статевого акту.

Фібропластичний процес супроводжується появою бляшок різного ступеня щільності, які можуть бути одиничними, множинними — до 4 або у вигляді монотітної хорди, що йде від вінцевої борозни до кореня статевого члена.

Якщо бляшки розташовуються на дорсальній поверхні пеніса — з'являється скривлення його вгору, якщо на вентральній — скривлення вниз. Якщо в рубцевий процес утягується дорсальна і вентральна поверхні, тоді виникає латеральне скривлення, яке зустрічається в 1/3 пацієнтів. Є випадки циркулярного розташування бляшок і, як результат, звуження діаметра статевого члена та розвиток деформації типу пісочного годинника.

За даними різних авторів, частота захворюваності на хворобу Пейроні складає від 0,4 до 1 %, в Україні — 0,88 %.

Етіологія залишається остаточно не зрозумілою. Багато авторів відносять хворобу Пейроні до малих колагенозів, оскільки в її основі лежить запально-алергічне ураження сполучної тканини. Суттєва роль належить і хронічній мікротравмі пеніса статевими шляхами сексуального партнера.

Такі захворювання, як гонорея, сифіліс, паховий лімфогранулематоз, гіпо- або авітамінози, ендокринні розлади, цукровий діабет, подагра, ревматизм сприяють розвитку хвороби Пейроні.

Основними симптомами цього захворювання є наявність бляшок різного ступеня щільності — від м'якої консистенції до хрящоподібної або кістковоподібної, біль і скривлення статевого члена під час ерекції, порушення еректильної функції, деформація, зменшення довжини, а в запаваних випадках — неможливість статевого життя.

Виділяють регресуючий і хвилеподібний перебіг, перший характерний для зрілого і молодшого віку, хвилеподібний — для похилого. Стабільне, регулярне статеве життя забезпечує більш доброякісний перебіг.

Для цього захворювання характерна стадійність перебігу, знання якої дуже важливе для вибору правильної тактики лікування.

I стадія — латентна, бляшка не визначається, але у пацієнта вже є біль під час статевого акту, з'являється невелике скривлення пеніса під час ерекції. У цій стадії зверненість до лікаря низька.

II стадія — пальпаторно визначається бляшка у вигляді інфільтрату м'якої консистенції, з'являється виражене скривлення під час ерекції і біль.

III стадія — стабілізація, коли остаточно сформувалася бляшка хрящоподібної консистенції.

IV стадія — термінальна, бляшка кістковоподібної щільності, тобто виражене формування кальцинатів у бляшці. Цей процес не пов'язаний з порушенням гомеостазу кальцію крові.

Активна фаза з больовим синдромом може тривати 6—18 місяців, потім настає спонтанний регрес.

Найважливішим етапом діагностики є оцінка деформації пеніса і ступеня вираження її під час ерекції, порушення еректильної функції.

До обов'язкового комплексу діагностичних заходів включають:

збір скарг та анамнезу (перенесені захворювання, травми пеніса, наявність болю під час ерекції, час появи бляшок, скривлень і деформацій);

фізикальне обстеження — пальпація бляшок, оцінка їх консистенції, розмірів, кількості, взаємного розташування, болісності статевого члена під час пальпації;

оцінка скривлення, деформації пеніса у стані штучної ерекції;

сонографія, КТ для визначення розмірів бляшки, наявності у ній кальцинатів і зони перифокального запалення, оцінки ступеня осифікації, яка відіграє найважливішу роль для показання до хірургічного втручання;

лабораторні дослідження — загальний аналіз крові з урахуванням ШОЕ та лейкограми, визначення біохімічних показників, зокрема гострофазових реакцій — серомукоїду, сіалового тесту, які відображають вираження запального процесу, що лежить в основі подальшого розвитку фіброзного процесу і формування бляшок.

Упродовж тривалого часу не було чіткого уявлення про стадійність у перебігу хвороби Пейроні, і вибір

тактики лікування не завжди був успішним. Чітке виділення стадії процесу стало можливим із використанням сонографії, доплерографії і КТ.

На променевої терапії (ПТ) урологи направляли всіх хворих, у яких консервативна терапія виявилася безуспішною.

Існувала загальноприйнята думка, що ПТ показана всім хворим, незалежно від стадії процесу, а протипоказанням служили загальні протипоказання до ПТ. Тому досвід ПТ цього захворювання, на думку багатьох авторів, не завжди був ефективним, а розвиток у деяких випадках таких ускладнень, як вологий епідерміт, призводив до обмеження застосування даного методу консервативної терапії.

Ми маємо досвід лікування 11 хворих віком від 42 до 65 років за період з 1992 по 2004 р. Тривалість захворювання складала від 5 місяців до 1,5 року.

Діагноз встановлювали на підставі скарг, даних пальпації бляшок, об'єктивної оцінки ступеня скривлення статевого члена. До комплексу обов'язкових діагностичних досліджень введена сонографія, яка дала можливість чітко визначити розміри бляшок, вираження зони перифокального запалення, наявність у бляшці петрифікатів, тобто визначити ступінь осифікації. Всім пацієнтам виконували загальний аналіз крові з визначенням ШОЕ, лейкоцитарної формули, біохімічних показників крові з обов'язковим визначенням серомукоїду та проведенням сіалового тесту.

В усіх хворих пальпувалось ущільнення білкової оболонки у вигляді бляшок. У 5 пацієнтів розмір бляшок був менше 2 см, у 3 — до 4 см, у 3 — більше 4 см, кількість бляшок — від 1 до 4. В усіх пролікованих був больовий синдром при ерекції та скривлення статевого члена різного ступеня вираження. У 10 хворих еректильна функція була порушена, але збережена, в 1 хворого через виражене скривлення проведення статевого акту було неможливим.

Усі пацієнти раніше пройшли різну консервативну терапію: лікування вітаміном Е; препаратами, які покращують мікроциркуляцію; електрофорез із лідазою, гідрокортизоном; вживання гомеопатичних препаратів: вобензим і вобе-мукос, тамоксифен; УЗ-терапію; діатермію; грязелікування; дистанційну терапію.

При неефективності цієї терапії призначалась близькофокусна рентгенотерапія.

Опромінення 6 пацієнтів, яким діагноз був установлений в період з 1991 по 1996 рр. (група 1), проводилося за стандартною методикою з двох зустрічно спрямованих полів, по чергово — 1 поле в день, РОД 3,5—4,0 Гр до СОД 20—25 Гр на кожне поле. Протяжність пальпованої бляшки визначала розмір тубуса.

При лікуванні 5 хворих, які звернулись у період з 2000 по 2004 рр. (група 2), враховувалися дані УЗД. Близькофокусна терапія проводилася за такою методикою: використовували менші разові дози, щоб зменшити ризик виникнення вологих епідермітів, опромінювання проводили через день, а при наявності такої супровідної патології, як цукровий діабет, ішемічна хвороба серця (ІХС) — через 2 дні на третій. Кількість полів

залежала від взаємного розташування бляшок. При наявності однієї бляшки використовували 1 поле — РОД 3 Гр, СОД 15–30 Гр, опромінення через день. При наявності 2 бляшок — 2 поля, в 1 день опромінювалося тільки одне поле. До обсягу опромінення включалися, за даними УЗД, вся бляшка і зона перифокального запалення, що і визначало розмір тубуса. Чотирирічна методика була використана тільки в 1 випадку, коли бляшки були розміщені циркулярно — 2 бічних поля: дорсальне і вентральне. Щоб уникнути накладання полів, під контролем УЗД було проведено чітке їх маркірування, а під час опромінювання була забезпечена надійна фіксація статевого члена. Разові дози зменшені до 2,5 Гр на кожне поле, СОД 10,0–12,5 Гр. В день опромінювалося тільки 1 поле.

Вибір разової і сумарної дози хворим визначався консистенцією бляшки: при м'якій консистенції — РОД 3,5 Гр, СОД 21 Гр, при хрящоподібній — РОД 4 Гр, СОД 24 Гр.

Дози хворим, які лікувалися з 2000 р., призначали після сонографії. При відсутності петрифікатів застосовували РОД 3 Гр, СОД 15–18 Гр, при наявності петрифікатів — РОД 3 Гр, СОД 27–30 Гр.

Якщо за даними УЗД петрифікат займав більше половини бляшки — в опромінюванні відмовлялися. Ефективність рентгенотерапії оцінювали через 3 і 6 місяців.

Критерієм ефективності проведеного лікування служили зменшення розмірів бляшки, скривлення статевого члена під час ерекції та зменшення больового синдрому, нормалізація ШОЕ, лейкоцитарної формули, ревмопроб у разі їх змінення.

У групі 1 (6 пацієнтів) доброго ефекту досягнуто у 3 хворих, задовільного — в 1, незадовільного — у 2. При задовільному ефекті зменшився лише больовий синдром, незначно — скривлення статевого члена, значного ж покращення еректильної функції не спостерігалось.

У групі 2 (5 пацієнтів) добрий результат відзначено у 2, задовільний — в 1, незадовільний — у 2 хворих. Суттєвої різниці в результатах лікування обох груп не відзначено.

Однак у 1-й групі вологий епідерміт розвинувся у 2 пацієнтів. Причиною послужила механічна травма статевого члена під час лікування (пацієнти продовжували вести статеве життя), а другий пацієнт хворів на цукровий діабет середнього ступеня тяжкості.

Не досягнуто позитивного ефекту після проведення рентгенотерапії у пацієнтів з вираженим порушенням еректильної функції, наявністю кальцинатів у бляшці.

Отже, на підставі літературних даних і власного досвіду лікування пацієнтів з фібропластичною індурацією статевого члена, вважаємо, що проведення близькофокусної рентгенотерапії є досить ефективним методом консервативної терапії у фазі запальної інфільтрації, тобто активного келоїду, коли у бляшці, за даними УЗД, відсутні кальцинати. В міру їх накопичення ефект зазначеного методу знижується, а при наявності у бляшці значної кількості кальцинату (тобто вираженій осифікації) рентгенотерапія неефективна.

Рентгенотерапія показана у I і II стадіях, її ефективність сумнівна при III стадії і протипоказана в IV стадії.

Розмір тубуса визначається величиною бляшки і зоною перифокального запалення. Вибір сумарної і разової дози, насамперед, залежить від стадії процесу, а режим фракціонування дози — від наявності або відсутності супровідної патології, яка значно впливає на перебіг післяпроменевого періоду, збільшуючи ризик виникнення променевих ускладнень.

Ефект від лікування настає протягом перших 3 місяців. Променеву терапію необхідно поєднувати з призначенням вітаміну Е, коротких курсів тамоксифену (10 мг × 2 рази на день протягом 1–2 місяців) мазевого лікування, а також призначенням гомеопатичних препаратів.

Л.І. Сімонова, Л.В. Білогурова,
В.П. Старенький, В.З. Гертман,
С.М. Пушкар

*Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України, Харків*

Оцінка ефективності комплексу біоантиоксидантів тваринного і рослинного походження для корекції стану системи коагуляційного гемостазу у хворих на рак легень

The evaluation of efficacy of animal and plant bioantioxidant complex in correction of coagulation hemostasis system in lung cancer

Рак легень (РЛ) за частотою зустрічальності значно випереджає інші локалізації злоякісних новоутворів. Щороку в країнах СНД виявляють понад 60 тисяч нових хворих [1]. Близько третини хворих на РЛ без віддалених метастазів є неоперабельними внаслідок високого локально-регіонарного поширення пухлини, або ж у зв'язку із супровідними захворюваннями. Основним методом лікування таких пацієнтів є променева терапія (ПТ), яку найчастіше використовують у традиційному варіанті [2].

Численними дослідженнями встановлено, що у хворих зі злоякісними новоутворами легень найчастіше виникають тромботичні та тромбоемболічні порушення в системі гемостазу [3, 4].

Першопричиною цих порушень є висока агресивність так званих «ракових прокоагулянтів», які виділяє пухлина, та які запускають коагуляційний каскад, що може призвести до розвитку тромбоемболічних ускладнень і виникнення гострого синдрому дисемінованого внутрісудинного згортання крові (ДВЗ-синдрому). Крім того, ПТ хворих із злоякісними новоутворами також є потужним екстремальним чинником, що викликає глибокі порушення функціонального стану системи гемостазу [5].

Одним із пускових механізмів активації згортальної системи крові є накопичення продуктів перекис-

ного окиснення ліпідів (ПОЛ), інтенсифікація якого спостерігається при багатьох захворюваннях, у тому числі і у хворих на РЛ [6]. Продукти ПОЛ справляють ушкоджувальну дію на мембрану тромбоцитів, сприяючи їх активізації та утворенню тромбоцитарних, а потім і змішаних мікротромбів [7]. Крім цього, продукти ПОЛ пригнічують простагліцинову активність судинної стінки.

Усе це диктує настійну необхідність включення до схем комбінованого лікування онкологічних хворих для профілактики і корекції гемостатичних порушень препаратів із антиоксидантними та антитромбогенними властивостями. Найважливішим видається застосування м'яких, нетоксичних препаратів природного походження, які регулюють метаболічні процеси.

Мета даної роботи — оцінка ефективності методів корекції порушень у системі гемостазу у хворих на РЛ за допомогою комплексу біоантиоксидантів тваринного та рослинного походження.

Запропонований нами комплекс супровідної терапії включає застосування біологічно активних харчових добавок Біполан і Каринат, які мають виражені антиоксидантні і антитромбогенні властивості.

Завданням даного дослідження було вивчення показників коагуляційного гемостазу у хворих на РЛ та оцінка ефективності розробленої схеми антикоагулянтної супровідної терапії.

Для проведення дослідження було відібрано 38 пацієнтів з РЛ IIIA—IIIB стадії віком 45—75 років, у яких при первинному обстеженні виявлялися розлади системи гемостазу, що мали гіперкоагуляційну спрямованість. У всіх хворих було діагностовано недрібноклітинний варіант РЛ — у 60 % випадків він відповідав плоскоклітинному, а у 40 % — аденокарциномі.

Порівняння проводили між двома групами хворих. До першої групи (18 хворих) увійшли пацієнти, які одержували ПТ у класичному режимі (СОД 60 Гр) у супроводі загальноприйнятих антитромбогенних препаратів. Другу групу (20 осіб) складали хворі на РЛ, які водночас з аналогічним курсом ПТ одержували супровідне лікування біоактивними природними сполуками антиоксидантної і антитромбогенної дії.

Біоактивні харчові добавки Біполан і Каринат призначалися одночасно з початком ПТ і приймалися протягом усього курсу: Біполан по 5 г 3 рази на день, а Каринат по 1 капсулі 2 рази на день під час їжі.

Хворих обстежували на 2 етапах комбінованого лікування:

1-й етап досліджень — при госпіталізації до стаціонару;

2-й — після закінчення курсу ПТ.

У хворих обох груп на вказаних етапах комбінованого лікування вивчали стан коагуляційної ланки системи гемостазу за допомогою електрокоагулографії [8]. Паралельно з цим досліджували фібринолітичну ланку згортальної системи крові — біохімічними методами визначали сумарну фібринолітичну активність [9], а також проводили паракоагуляційні тести — етаноловий і протамін-сульфатний [10]. Статистичне опрацювання даних проводили за допомогою пакета програм Statistica, аналіз альтернативних ознак проводили за Г.Ф. Лакінім [11].

Дані, що свідчать про стан коагуляційного гемостазу в обстежених хворих, наведені у таблиці. Вивчали 3 найбільш інформативні показники електрокоагулограми: показники T_1 і T , що відображають хронометричні параметри утворення активного тромбіну і повноцінного фібрину, та A_0 , який свідчить про щільність фібринових згустків, що утворилися; показник СФА, який відображує сумарну фібринолітичну активність крові. Етаноловий і протамін-сульфатний тести свідчать про наявність у крові розчинних фібринмономерних комплексів (РФМК) і продуктів деградації фібрину (ПДФ), що є свідченням розвитку паракоагуляційних процесів — ознак наявності ДВЗ-синдрому, що може розвинути.

Як можна побачити з таблиці, початкові показники 1-го етапу досліджень (до початку лікування) не мають вірогідних відмінностей в двох обстежених групах. Для них є характерним зрушення коагуляційного потенціалу крові в бік гіперкоагуляції, про що свідчило вірогідне зниження показника T_1 в обох групах на 42 і 35 % відповідно ($p < 0,05$). Показник T в обох групах знижувався меншою мірою — на 26 і 21 %. Це свідчило про скорочення всіх трьох фаз згор-

Вплив супровідної терапії на показники системи гемостазу у хворих на РЛ

Показник	Контроль, n = 15	1-ша група, n = 18		2-га група, n = 20	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
T_1 , хв	4,18 ± 0,35	2,43 ± 1,04*	2,24 ± 0,99*	2,73 ± 0,88*	4,41 ± 0,51 **
T , хв	4,81 ± 0,44	3,57 ± 0,32*	3,43 ± 0,71*	3,81 ± 0,56	4,92 ± 0,43 **
A_0 , умов. од.	0,100 ± 0,008	0,35 ± 0,05*	0,40 ± 0,01*	0,200 ± 0,006*	0,10 ± 0,04
СФА, умов. од.	27,60 ± 0,69	19,28 ± 3,79*	18,82 ± 2,35*	18,36 ± 1,95*	28,29 ± 3,63 **
Етаноловий тест, част. стр., %	0	61,0 ± 12,0*	83,0 ± 9,0*	80,0 ± 9,0*	20,0 ± 9,0**
Протамін-сульфатний тест, част. стр., %	0	33,0 ± 11,0*	28,0 ± 11,0*	20,0 ± 9,0*	0

Примітка. * — різниця вірогідна відносно контролю; ** — різниця вірогідна між показниками у 1-й та 2-й групах на аналогічних етапах дослідження.

тання крові. Згустки фібрину, що утворилися, відрізнялися пухкістю і нестабільністю, що демонструвало підвищення показника A_0 в 3 і 4 рази порівняно з контрольними (донорськими) величинами. Показники сумарної фібринолітичної активності в обох групах були нижче на 30–32 % від рівня контрольних величин, що свідчило про суттєве пригнічення фібринолітичної ланки системи гемостазу. В крові хворих обох груп зустрічалися РФМК і ПДФ; РФМК визначали у 61 і 80 % хворих, а ПДФ у 33,3 і 20,0 % хворих відповідно.

На кінцевому етапі досліджень (закінчення курсу ПТ) між показниками досліджуваних груп з'являються відмінності.

У групі хворих, що одержували тільки ПТ, зберігалася зрушення коагуляційного потенціалу крові в бік гіперкоагуляції. Значення показника T_1 , що відображує тривалість перших двох фаз згортання крові (утворення активного тромбіну), майже не відрізнялися від його значень на 1-му етапі досліджень — 65 % від рівня нормальних значень проти 58 % на початку досліджень. Показник T також не відрізнявся від такого на 1-му етапі — 79 і 74 % від рівня нормальних значень. Незначною мірою у хворих даної групи підвищувалася щільність фібринових згустків — показник A_0 наближався до рівня нормальних значень. Фібринолітична ланка згортальної системи крові залишалася пригніченою — показник СФА був зниженим на 34 %. Таким чином, на цьому етапі зрушення гіперкоагуляції зумовлені пригніченням фібринолітичних процесів. Паракоагуляційні тести у пацієнтів першої групи залишалися позитивними у 80 % випадків для РФМК і 20 % випадків для ПДФ, що свідчило про загрозу розвитку початкових фаз ДВЗ-синдрому.

Застосування супровідної терапії біоактивними комплексами природного походження, які мають антиоксидантну і антитромбогенну дію, впродовж всього курсу ПТ мало істотний вплив на коагуляційний статус пацієнтів з РЛ (друга група). У цій групі на кінцевому етапі досліджень спостерігалася нормалізація всіх показників електрокоагулограми (T_1 , T і A_0), сумарна фібринолітична активність крові також відновлювалася до рівня нормальних значень. Частота зустрічальності в крові обстежених хворих даної групи РФМК була мінімальною — 20 %, а протамін-сульфатний тест, що свідчить про наявність в крові ПДФ, був негативним у всіх обстежених.

Таким чином, застосування біодобавок Біполан і Каринат, які мають виражені антиоксидантні і антитромбогенні властивості, як супровідних терапевтичних засобів при проведенні ПТ позитивно впливало на стан коагуляційної ланки системи гемостазу. У групі хворих, що одержували цей комплекс, наприкінці курсу ПТ спостерігалася нормалізація всіх показників системи гемостазу, знижувалися прояви паракоагуляційних процесів і ризик розвитку ДВЗ-синдрому.

Позитивний вплив даного комплексу може пояснюватися не тільки безпосередньою дією Каринату, що

має властивість знижувати підвищену здатність крові до згущення та сприяти розсмоктуванню гострих тромбів [12], але й впливом Біполану на відновлення системи гемостазу. Харчова біологічно активна добавка Біполан є антиоксидантом прямої дії, тобто запобігає посиленню процесів пероксидації, які є пусковим механізмом цілого ряду метаболічних пошкоджень, що зумовлює деструктивні зміни в мембранах клітин і призводить до розладу функціонування систем, у тому числі і системи гемостазу.

Антиоксиданти, вбудовуючись в мембрани тромбоцитів і ендотеліоцитів кровоносних судин, інгібують синтез тромбоксанів і циклічних ендоперекисів, підвищують простациклінову активність судинної стінки, чим значною мірою запобігають агрегації тромбоцитів [7].

Таким чином розроблена схема супровідної терапії із застосуванням Біполану і Каринату при проведенні курсу ПТ хворих на РЛ позитивно впливає на стан гемостазу шляхом зниження тромбогенного потенціалу.

У всіх хворих на РЛ, що одержували цей комплекс, в кінці курсу ПТ спостерігалася нормалізація показників гемостазу з усуненням ознак, характерних для процесів паракоагуляції.

Профілактика розвитку паракоагуляційних процесів призводить до зниження ризику ДВЗ-синдрому, що мінімізує можливість тромбоемболічних ускладнень.

Відновлення балансу у системі коагуляційного гемостазу визначає доцільність включення в комплексне антибластомне лікування РЛ препаратів з антиоксидантною і антитромбогенною спрямованістю.

Література

1. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (Состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность). — М., 2001. — 296 с.
2. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. — М., 2000. — 600 с.
3. Баркаган З.С. // Тер. архив. — 1997. — № 7. — С.65–67.
4. Воробьева Л.И. // Онкол. — 2002. — Т. 4, № 1. — С.70–73.
5. Важенин А.В. Очерки радиационной онкологии. — Челябинск, 1998. — 130 с.
6. Старенький В.П., Абрамова Л.П., Симонова Л.И., Пушкар С.М. // УРЖ. — 2005. — Т. XIII, вып. 3. — С.398–402.
7. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. — К.: Черныльинтеринформ, 1997. — 220 с.
8. Коагулограф самопишущий переносной типа Н333. Описание техническое и инструкция по эксплуатации. — 26 с.
9. Кудряшов Б.А., Ляпина Л.А. // Лаб. дело. — 1978. — № 10. — С.587–588.
10. Карпицкий А.И. Медицинские лабораторные технологии. — СПб: Интермедика, 1999. — Ч. 2. — 268 с.
11. Лакин Г.Ф. Биометрия. — Изд. 2-е. — М.: Высш. шк., 1973. — 169 с.
12. Беспалов В.Г., Бараш Н.Ю. и др. // Вопр. онкол. — 2004. — Т.50, № 4. — С. 467–472.

В.М. Соколов, О.П. Овчаренко, О.Ю. Мірза
Одеський державний медичний університет

Шляхи удосконалення медичної допомоги хворим на онкологічну лор-патологію

The ways to improve medical care in patients with ENT cancer

Захворюваність на онкологічну лор-патологію в усьому світі стає дедалі більшою. Переважають пухлини гортані та глотки, що рано і часто метастазують у регіонарні лімфатичні вузли та спричиняють високу летальність хворих цієї категорії.

Частота випадків раку лор-органів становить 1–8 % від загальної онкологічної захворюваності.

Метою нашого дослідження стало виявлення шляхів удосконалення медичної допомоги хворим на онкопатологію даної локалізації.

Було обстежено 396 хворих на рак гортані та 87 — на рак глотки.

Усім пацієнтам діагностику проводили за допомогою аксіальної комп'ютерної томографії за стандартними методиками та частині — методами мультиспіральної комп'ютерної томографії з використанням тривимірного зображення (21 хворому на рак гортані і 13 — на рак глотки).

Хемотерапію здійснювали двома циклами з 2-тижневим інтервалом такими курсами: 1 — вінкрисин, цисплатин, циклофосфан, блеоміцин, доксорубіцин; 2 — цисплатин, блеоміцин, доксорубіцин.

Променеву терапію (ПТ) проводили на апараті АГАТ — С. Опроміювання починали через одну годину після введення цитостатика з використанням ^{60}Co у дозі 1 Гр двічі на добу (вранці та після обіду) до сумарної осередкової дози (СОД) 40 Гр. Попередній результат оцінювали за ступенем регресії пухлини. Якщо її темпи були повільними, ПТ продовжували до СОД 65 Гр.

Опроміювання доповнювали одним з радіомодифікаторів: магнітотерапією (42 %), лазеротерапією (42 %), УВЧ-гіпертермією (15 %).

Магнітотерапію виконували перед ПТ протягом 30 хвилин за допомогою апарата «Магнетрон» з двома магнітами напруженістю магнітного поля 700 мТц.

Джерелом лазерного інфрачервоного випромінювання був лазер «Лазурь» з 30 лазерними випромінювачами із довжиною хвилі випромінювання 0,89 мкм, частотою 40 МГц і середньою потужністю до 200 мВт на виході. Лазерним випромінюванням впливали на пухлину по 10 хвилин перед кожним сеансом ПТ.

На апараті «Екран 1» з частотою 40,68 МГц і довжиною хвилі 7,5 м та застосуванням діелектричних рідких болюсів проводили УВЧ-гіпертермію. Сеанси здійснювали перед першими фракціями опроміювання до температури 40–42° у пухлині.

Відзначено різке збільшення кількості хворих віком понад 40 років. Найчастіше первинні хворі 61–70 років (31 %) зверталися по медичну допомогу з при-

воду раку гортані. Частота уражень вестибулярного, середнього та підскладкового відділів гортані складала відповідно 50, 47, 3 %. Частіше за все при раці глотки пошкоджувалися носо- (50 %) та ротоглотка (47 %).

Хворі на рак гортані і глотки починали хемопроменеве лікування переважно при III та IV стадіях захворювання. При раці гортані — 36,8 і 33,8 % (у сумі 70,6 %). При раці глотки — 43,9 і 38,6 % (у сумі 82,5 %).

Стовідсотковий регрес раку гортані вестибулярного та середнього відділів траплявся у 51,5 і 66,1 % відповідно; сімдесятивідсотковий регрес пухлин цих відділів відзначено у 36,3 і 22,0 % хворих. При цьому в хворих на рак глотки стовідсотковий регрес пухлин зустрічався у 54,4 %, а у 33,3 % випадків — сімдесятивідсотковий.

Чинником, що негативно впливав на прогноз лікування, було пізнє звернення по медичну допомогу (більше ніж за півроку після виявлення перших симптомів захворювання). Ефективність лікування чоловіків у 4 рази нижча, ніж жінок.

Ефект лікування без радіомодифікаторів онкологічної лор-патології дорівнював 60 %, а при застосуванні радіомодифікаторів до курсу ПТ досягав 85 % випадків. При проведенні лазеротерапії і гіпертермії досягнуто найкращих результатів (93 і 86 % відповідно), тоді як при магнітотерапії — тільки 70 %.

Отже, шляхами удосконалення медичної допомоги хворим на онкологічну лор-патологію можуть бути: вчасне звернення хворих по медичну допомогу; застосування радіомодифікаторів перед сеансом ПТ.

Для виявлення впливу статевих гормонів на ефективність променевого лікування пухлин необхідне подальше дослідження в експерименті.

В.П. Старенький, О.М. Сухіна,
О.М. Тарасова, Л.В. Забобоніна,
І.Б. Шустов

*Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України, Харків*

Модифікація променевої терапії метастазів головного мозку при недрібноклітинному раці легені **Modification of radiation therapy for brain metastases in non-small-cell lung cancer**

Останніми роками з'являється все більше даних про зростання частоти метастазів недрібноклітинного раку легені (НДРЛ) у головний мозок (ГМ), особливо в тих групах хворих, де при проведенні спеціальних методів лікування вдається вірогідно збільшити тривалість життя [1].

Метастатичне ураження ГМ є серйозним ускладненням перебігу раку легень (РЛ), яке трапляється в 34–66 % випадків. За кількістю хворих, у яких

виявлено метастази в ГМ, РЛ посідає провідне місце, що зумовлене високою захворюваністю на РЛ і частотою його метастазування в ГМ [2].

Найефективнішим методом лікування солітарних метастазів ГМ при НДРЛ є нейрохірургічний. Однак на практиці лікарям частіше доводиться стикатися із множинними ураженнями ГМ (понад 70 %) [3]. У цьому випадку на перше місце виступає променевий метод.

При проведенні лише променевої терапії (ПТ) ГМ з приводу метастазів, яка вперше була застосована понад 30 років тому, у 60 % і більше випадків удається досягти позитивного клінічного ефекту і збільшити середню тривалість життя на 8,2 міс. [4]. Спроби підвищити ефективність ПТ шляхом модифікування режимів опромінювання не дають суттєвої зміни результатів [5].

Останніми роками триває пошук оптимальних схем поєднання лікарського і променевого методу при лікуванні не тільки первинного осередку РЛ, але й метастазів ГМ. Всупереч оригінальній концепції Ushio et al. (1977) про збільшення проникності гематоенцефалічного бар'єру при метастатичному і пухлинному ураженні ГМ ефективність використання при НДРЛ у режимі моно- і поліхемотерапії без ПТ таких препаратів, як вінбластин, 5-фторурацил, циклофосфан, блеоміцин, цисплатин, мітоксантрон і етопозид, як правило, не перевищує 30 %. Одночасне застосування променевої і хемотерапії дозволяє одержати найвищі результати лікування метастазів ГМ. Так, за даними окремих досліджень [1], при поєднанні ПТ з етопозидом вдається на 6–8 місяців збільшити медіану часу до наступного прогресування відносно лише опромінювання без хемотерапії.

Поява нових цитостатиків і цілих їх груп значно розширила можливості модифікації ПТ. У зв'язку з цим практичний інтерес викликає препарат із групи алкілюючих цитостатиків — темозоломід (темодал), який дякуючи високій ліпофільності безперешкодно проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр і вибірково накопичується в пухлинних і метастатичних тканинах [5, 6]. Деякі дані літератури свідчать про радіомодифікувальні властивості темодалу в лікуванні гіліальних пухлин і метастазів солідних утворів ГМ [7].

У доклінічних дослідженнях *in vitro* [8, 9] було показано, що темодал викликає гальмування поділу клітин у G2-M-фазі, найчутливішого до променевої дії.

Одним з вірогідних механізмів посилення променевих ефектів є потенціювання сублетальних пошкоджень ДНК, викликаних темозоломідом внаслідок метилування гуаніну й інактивації низки ферментів, відповідальних за репарацію.

Виходячи з вищесказаного ми пропонуємо використовувати новий цитостатик темодал для модифікації ПТ метастазів НДРЛ у ГМ.

У роботі представлені результати одночасного використання темодалу і опромінювання з приводу метастазів ГМ у 22 хворих на НДРЛ. Основна гру-

па складалася із хворих НДРЛ III A і III B стадії, чоловіків віком 38–65 років (медіана 50,5), які раніше отримували променеве лікування на первинний осередок, зони регіонарного метастазування і стандартний курс поліхемотерапії (4–5 циклів) із задовільним ефектом. Морфологічна структура пухлини у 12 пацієнтів (54,5 %) відповідала плоскоклітинному раку, а у 10 (45,5 %) — аденокарциномі (табл.1). Середня тривалість часу з моменту закінчення основного лікування до появи віддалених метастазів склала 9,6 міс.

У всіх хворих численні осередки (2 і більше) розмірами до 2 см були діагностовані на підставі даних СКТ і МРТ-дослідження ГМ із контрастуванням. У 11 осіб (50 %) осередки локалізувалися в лобових частках, у 7 (32 %) — тім'яно-скроневих і у 4 (18 %) — у потиличній зоні й мозочку (див. табл.1).

Підставою для проведення додаткового дослідження ГМ були такі загальнономозкові симптоми: настійливі головні болі (5 чол.), запаморочення (5 чол.), нудота і блювання (3 чол.), а також осередкова симптоматика у вигляді порушень зору і руху (3 чол.). У жодного з хворих основної групи, за даними СКТ і МРТ, не спостерігалось зміщення серединних структур ГМ, гідроцефалії й ураження стовбурових утворів. Оскільки загальносоматичний статус всіх пацієнтів був не менше 70 балів за Карновським, а вираженість неврологічної симптоматики відповідала I–II ступеню, дистанційна ПТ на першому етапі планувалася на весь об'єм ГМ з двох бокових фігурних полів із екрануванням лицьової частини черепа (разова доза 3 Гр до сумарної осередкової дози (СОД) 30–36 Гр) з подальшим опромінюванням окремих осередків класичним фракціонуванням до СОД 55–60 Гр від 2 етапів. Попри відносно задовільний соматичний і неврологічний статус за 1–2 дні до початку ПТ і в процесі лікування всім хворим проводили дегідратаційну терапію пероральним прийомом помірних доз кортикостероїдів (дексаметазон по 8–16 мг). Темодал призначали в субтерапевтичних дозах з метою модифікації з 4-го дня опромінювання, в середньому 3–4 тижні. З метою збереження авторських прав дозу препарату не вказано.

Порівняльний аналіз безпосередніх результатів проводили з групою хворих на НДРЛ (25 чоловіків, далі — контроль) віком 42–65 років (медіана 54,3), які одержували ПТ з приводу метастазів у ГМ за аналогічною методикою без хемомодифікації (15 чол.) або з прийомом ломустину по 40 мг щотижня сумарно 120–160 мг (10 чол.).

Як свідчать дані табл.1, за віком, стадією захворювання, гістологічною формою пухлини, локалізацією ураження, а також загальносоматичним і неврологічним статусом групи, які вивчали, були порівнянними.

Додатково, для визначення вірогідних відмінностей у групах, було проведено аналіз виживаності 60 хворих на НДРЛ, які одержували хемопроменеве лікування в період з 1995 по 2004 рр. з різних причин тільки на первинний осередок, зони регіонарного по-

ширення або екстракраніальні віддалені метастази, але не з приводу вторинного ураження ГМ, у результаті якого тривалість життя з підтвердженням метастазів у ГМ склала 1–1,5 міс.

Обробку даних виконано за допомогою програми STATISTICA 6,0, пакета Basic Statistic/Tables.

Запланований об'єм лікування в основній групі вдалося реалізувати у більшості хворих (87%), за винятком 5, з яких у 2 опромінювання припинили на дозах до 20 Гр через значне погіршення неврологічного статусу — появу симптомів дислокації і необхідність внаслідок цього переведення до нейрохірур-

гічного відділення міської клініки, у 3 — ПТ припинили на дозах 30–45 Гр внаслідок зміни тактики хемопроменевого лікування в результаті встановлення клінічних проявів прогресування основного захворювання — активізації росту первинного осередку і наявності нових екстракраніальних віддалених метастазів. Проте у цих 3 хворих за даними СКТ і МРТ згодом було встановлено часткову регресію патологічних осередків ГМ.

У контрольній групі програму променевого лікування виконано практично в усіх хворих у повному обсязі (84%) крім 4, у яких опромінювання довелося

Таблиця 1

Характеристика груп хворих на НДРЛ із метастатичним ураженням головного мозку

Група хворих	Кількість	Вік (медіана)	Морфологічна структура		Локалізація ураження			Статус		загальносоматичний за Карновським, %
					лобова	тім'яноскронева	потилична і в мозочку	тяжкість неврологічної симптоматики, ст.		
			плоскоклітинна	аденокарцинома				1	2	
абс. (%)										
Основна	22	50,5	12 (54,5)	10 (45,5)	11 (50)	7 (32)	4 (18)	6 (27,3)	16 (72,7)	100
Контрольна	25	54,3	13 (52)	12 (48)	14 (56)	6 (24)	5 (20)	8 (32)	17 (68)	100

Таблиця 2

Безпосередні результати лікування метастазів у ГМ у хворих на НДРЛ

Група хворих	Кількість хворих	Повна регресія	Часткова регресія	Без ефекту	Прогресування
		абс. (%)			
Основна	22	4 (18,2)	14 (63,6)	2 (9,1)	2 (9,1)
Контроль	25	3 (12)	11 (44)	5 (20)	6 (24)

Таблиця 3

Частота побічних реакцій і їх вираженість у групах хворих, які одержували спеціальне лікування з приводу метастазів у головний мозок

Група хворих	Вид реакції					
	загальна		місцева		гематологічна	
	За Карновським нижче 60 балів	Неврологічна симптоматика 3–4 ст.	Алопеція	Еритема	Тромбоцитопенія	Нейтропенія
абс. (%)						
Основна (n=22)	6 (27,3)	2 (9,1)	22 (100)	3 (13,6)	5 (20,7)	7 (31,8)
Контрольна (n=25)	8 (32)	3 (12)	25 (100)	4 (16)	3 (12)	5 (20)

Таблиця 4

Тривалість життя хворих на НДРЛ залежно від методу лікування метастатичного ураження головного мозку

Група хворих	Кількість хворих	Медіана тривалості життя від початку лікування, міс.	
		основного	метастазів у головний мозок
Основна	22	21,7	7,1
Контроль	25	17,6	3,3

припинити у зв'язку з екстракраніальним прогресуванням пухлинного процесу (2 особи, доза 40–45 Гр) і погіршенням неврологічного статусу до 3–4 ступеня (2 пацієнти, дози менше 15 Гр).

У більшості хворих як основної — 17 осіб (77,3 %), так і контрольної груп — 15 (60 %) у процесі лікування мало місце поліпшення неврологічного статусу — зменшення або повне зникнення головних болів, запаморочень і блювання на дозах не менше 10–15 Гр, а також відновлення рухових і зорових функцій (дози 21–25 Гр).

Безпосередні результати лікування метастазів НДРЛ у ГМ оцінювали на підставі вивчення регресії осередків за даними СКТ і МРТ, проведених через 1–1,5 міс. після закінчення спеціального лікування, представлено в табл. 2.

Як видно з табл. 2, безпосередні результати (повна і часткова регресія) в основній групі були вищими, ніж у контрольній (81,8 проти 56 %, відповідно, $p < 0,05$). При цьому слід зазначити, що прогресування метастазів ГМ на фоні лікування частіше спостерігалось в контрольній групі, ніж у основній (24,0 проти 9,1 %, відповідно, $p < 0,05$).

У процесі і по закінченні променевого лікування у пацієнтів спостерігалися різні побічні реакції загального, місцевого і гематологічного характеру. У табл. 3 представлено частоту реакцій, тяжкість яких могла послужити підставою для припинення або перерви у спеціальному лікуванні.

Як видно з табл. 3, серед загальних реакцій зниження соматичного статусу нижче 60 балів спостерігалось у 6 (27,3 %) хворих основної і 8 (32 %) контрольної групи, що зумовлювалося загостренням супутньої кардіальної патології (гіпертонічна хвороба — 3 і стенокардія — 5 хворих), після призначення відповідного терапевтичного лікування і купірування симптомів спеціальне лікування через 4 — 5 днів було продовжено. Погіршення неврологічної симптоматики до 3–4 ступеня (2 особи — основна група і 3 — контроль), за винятком випадків, які потребували термінової нейрохірургічної допомоги, як у зв'язку із посиленням перифокального набряку, так і загально-мозковою дією спеціальних методів лікування, відбувалося частіше на 4–7-му сеансі опроміювання. Проте інтенсифікація дегідратаційної терапії призводила до швидкої (менш, ніж за 4 дні) стабілізації неврологічного статусу до 1–2 ст.

Місцева променева реакція з боку шкіри у більшості хворих спостерігалась у вигляді безболісної еритеми (I ст.) як в основній — 19 хворих (86,4 %), так і в контрольній групі — 21 пацієнт (84 %). У частини хворих (3 — основної і 4 — контрольної) після закінчення лікування було зафіксовано болючу еритему і сухий епідерміт, які в цілому не впливали на загальний перебіг спеціального лікування. У всіх пацієнтів обох груп мала місце алопеція.

Незважаючи на те, що темозоломід справляє помірну гематотоксичну дію, в основній групі не спостерігалось вираженої нейтро- і тромбоцитопенії

(3–4 ст.). Частота нейтро- і тромбоцитопеній 2 ст. в основній групі була вірогідно вища, ніж у контролі, що потребувало призначення додаткової гемостимулювальної терапії без перерв у лікуванні (див. табл. 3).

Таким чином, у обох групах не виявлено вірогідних відмінностей за частотою побічних реакцій, тяжкість яких могла б стати підставою до припинення або тривалої перерви в лікуванні. Це доводить і те, що аналіз частоти перерв у лікуванні понад 7 днів не виявив вірогідних відмінностей як в основній, так і контрольній групах (15 і 20 % відповідно).

Основним критерієм ефективності будь-якого методу лікування онкологічних хворих є тривалість життя, яка визначається низкою факторів і залежить від стану хворого, проявів захворювання та методів лікування. У табл. 4 представлена тривалість життя хворих на НДРЛ залежно від методу лікування метастазів ГМ.

Як видно з табл. 4, проведення ПТ у поєднанні з темодалом з приводу метастатичного ураження ГМ у хворих на НДРЛ дозволяє збільшити тривалість життя в середньому на 3,5–4,0 міс. від початку лікування.

Отже променева терапія метастатичних уражень ГМ при НДРЛ, як в самостійному варіанті, так і в модифікації з темодалом дозволяє в 60–80 % випадків поліпшити якість життя хворих цієї категорії і зменшити головні болі, запаморочення, а також відновити зорові й рухові функції.

Модифікація ПТ темодалом дозволяє досягти кращих безпосередніх результатів лікування метастазів у ГМ при НДРЛ, а також збільшити тривалість життя хворих на 3–4 міс. порівняно з використанням тільки ПТ.

Поєднання темодалу і ПТ не викликає збільшення частоти побічних реакцій, тяжкість яких спричиняється до тривалої перерви або припинення спеціального лікування у хворих на НДРЛ, порівняно з ефектом ПТ без модифікації.

Література

1. Gaspar L., Gandara D., Chansky K. Consolidation Docetaxel following concurrent chemoradiotherapy in pathologic stage IIIb non-small cell lung cancer (SWOG 9504): patterns of failure and updated survival. Program and abstracts of the 37th Annual Meeting of ASCO (San Francisco, May 12-15, 2001). — California, 2001. — Abstract — 1255 p.
2. Cappuzzo F., Mazzone F., Maestri A. et al. // Forum (Genova). — 2000. — Vol. 10, № 2. — P. 137–148.
3. Posner J.B. Neurologic complications of cancer. - Philadelphia: F.A. Davis Co., 1995. — P.103–108; 353–385.
4. Borgelt B., Gelber R., Kramer S. et al. // Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys. — 1980. — Vol. 6, №1. — P. 1–9.
5. Nieder C., Berberich W., Schnabel K. // Ibid. — 1997. — Vol. 46. — P. 25–30.
6. Stevens M.F., Hickman J.A., Langdon S.P. et al. // Cancer Res. — 1987. — Vol. 47. — P. 5846–5852.
7. Stupp R., Pierre-Yves D., Klaljevic S.O. et al. // J.Clin. Oncol. — 2002. — Vol. 20. — P. 1375–1382.

О.М. Сухіна, О.А. Немальцова,
О.А. Міхановський, А.В. Свиначенко,
І.М. Кругова, В.С. Сухін

*Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України,*

Харків,

*Харківський обласний клінічний онкологічний
диспансер*

Порівняльний аналіз результатів застосування хеморадіотерапії хворих на місцево-поширений рак шийки матки

Comparative analysis of chemoradiotherapy application in patients with locally disseminated cervical cancer

Незадовільні результати стандартної поєднано-променевої терапії у більшості пацієнток із місцево-поширеним раком шийки матки (РШМ) зумовлюють необхідність пошуку нових ефективних способів лікування даного контингенту хворих [1–4].

У цьому напрямку для неоперабельних форм РШМ нами розроблена схема хемопроменевої терапії з використанням 5-фторурацилу для синхронізації клітин пухлини з метою посилення їх ушкодження в найбільш радіочутливій фазі [5].

Метою даної роботи став аналіз ефективності застосування розробленої нами схеми хемопроменевої терапії місцево-поширеного РШМ шляхом порівняння її з результатами стандартної методики лікування і застосування як радіомодифікатора препарату «Гідреа».

Об'єктом дослідження були результати лікування 179 хворих на місцево-поширений РШМ ІІВ–ІІІ стадій, які перебували в клініці ІМР АМНУ і ХОКОД у 2003–2005 рр.

Усі пацієнтки одержували поєднано-променеве лікування за радикальною програмою ізоефективною сумарною осередковою дозою опромінення в т. А/В.

При цьому 1-шу групу склали 78 хворих на РШМ, які одержували радіохемотерапію з 5-фторурацилом за розробленою нами схемою («Спосіб хрономодульованої терапії неоперабельних форм органів малого таза», патент № 66044А UA, МПК7), 2-гу — 52, яким виконували радіохемотерапію: поєднано-променеве лікування і препарат «Гідреа» 1,5 г на добу щоденно в кількості 45–72 г залежно від переносності препарату, контрольну 3-тю групу склали 49 жінок, яким застосовували традиційний метод лікування.

Для визначення показань до застосування розробленої нами методики хемопроменевої терапії місцево-поширеного РШМ проведено аналіз безпосередніх результатів лікування залежно від індивідуальних особливостей пухлинного росту.

Термін спостереження склав 36 місяців. Статис-

тичну обробку матеріалу проведено за допомогою пакета програм Statistica 6,0.

Безпосередні результати ефективності застосування променевої терапії (ПТ) оцінювали за даними клінічного і цитологічного обстежень, УЗД, а при необхідності КТ й інших методів.

Розглянемо, як залежать безпосередні результати лікування від стадії пухлинного процесу (табл. 1).

Аналіз отриманих даних показав, що при Т2NхM0 стадії захворювання в 1-й групі повної резорбції пухлини досягнуто в 96,6 %, в 2-й і 3-й — у 100 % випадків, часткова регресія пухлини спостерігалася тільки в 1 пацієнтки (3,4 %) 1-ї групи.

При Т2-3Nх-1M0 стадії захворювання відзначено: повну резорбцію пухлини — у 85,7 % випадків у 1-й групі, у 82,1 % — у 2-й групі і в 57,1 % — в 3-й; часткову в 10,2; 17,9 і 38,1 % відповідно, стабілізація пухлинного процесу мала місце у 4,1 і 4,8 % хворих 1-ї і 3-ї груп відповідно.

Отримані в ході дослідження безпосередні результати лікування свідчать, що при II стадії РШМ ефективність терапії в групах порівняння практично однакова і не залежить від схеми застосованого радикального курсу ПТ і виду радіомодифікатора.

Застосування радіомодифікатора при поєднано-променевої терапії хворим III стадії захворювання вірогідно ($p = 0,009$) збільшило відсоток пацієнток з повною регресією пухлини і склало 85,7 і 82,1 % порівняно з 57,1 % при стандартній схемі лікування.

Вірогідних відмінностей у кількості хворих з повною регресією пухлини залежно від виду радіомодифікатора не виявлено.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, визначення ступеня регресії проводили через 2 місяці після закінчення радикального курсу спеціального лікування. Протягом зазначеного терміну в пухлині тривала подальша резорбція і відсоток повних регресій при II стадії склав 100 % в усіх досліджуваних групах.

При III стадії процесу у 4 з 5 хворих 1-ї групи з частковою регресією пухлини відмічено повну регресію і у 1 — прогресування захворювання. У 1 з 2 пацієнток із стабілізацією процесу виявлено повну регресію й у 1 — прогресування захворювання. Загальна кількість хворих із повною регресією склала 47 осіб.

У 2-й групі у 5 хворих з частковою регресією через 2 місяці відзначено повну регресію пухлини і кількість таких хворих склала 28 пацієнток.

У 5 з 8 пацієнток контрольної групи з частковою регресією пухлини через 2 місяці відзначено повну регресію, а у 3 — прогресування процесу. Із повною регресією проліковано 17 осіб.

Таким чином, через 2 місяці після закінчення радикального курсу антибластомної терапії відсоток повних регресій у групах порівняння склав 95,9, 100 і 80,9 % відповідно.

Розглянемо ефективність лікування хворих на місцево-поширений РШМ Т2NхM0 стадії залежно від гістологічної структури пухлини і стадії захворювання на момент закінчення терапії (табл. 2).

Порівнюючи дані табл. 2, можна дійти висновку, що у хворих з II стадією РШМ повна регресія пухлини відбувалася практично в усіх групах. Виняток складає 1 з 2 хворих 1-ї групи з гістологічно несприятливою формою пухлини — аденокарциномою (часткова регресія новоутвору).

Аналізуючи безпосередні результати лікування хворих на РШМ III стадії залежно від гістологічної структури пухлини (рис. 1), можна зазначити, що повна регресія пухлини при плоскоклітинному незроговілому раці складала в групах із застосуванням радіомодифікаторів 89,2 і 82,4 % відповідно 1-ї і 2-ї групам, що вірогідно ($p = 0,003$ і $p = 0,04$ відповідно) вище, ніж у групі з традиційним лікуванням — 53,3 % (3 група).

У хворих з плоскоклітинним зроговілим раком відсоток повних регресій пухлини був вищий при використанні радіомодифікатора «Гідреа» (85,7 % — 2-га група) порівняно з 5-фторурацилом (70,0 %). У всіх пацієнток 3-ї групи відмічено повну регресію пухлини. Проте, зважаючи на невелику кількість пролікованих, говорити про 100 % ефект терапії не уявляється можливим. При гістологічно несприятливій формі РШМ — аденокарциномі повну регресію пухлини в 1-й групі відмічено в усіх хворих (2 пацієнтки), в 2-й — у 3 з 4 і в жодній з 2 — у 3-й групі.

Таким чином, повна регресія пухлини у хворих з III стадією при плоскоклітинному незроговілому раці, яким застосовували радіомодифікатор 5-фторурацил, спостерігалася на 6,8 % частіше, ніж при використанні гідреа, і в 1,7 разу — ніж у групі хворих з традиційним методом лікування. Водночас при плоскоклітин-

ному зроговілому раці ефективнішим за безпосередніми результатами лікування виявився радіомодифікатор «Гідреа»: повна регресія пухлини була на 15,7 % частішою, ніж при використанні 5-фторурацилу. Отримана повна регресія пухлини у всіх 4 хворих контрольної групи свідчить про необхідність вивчення найближчих результатів лікування і подальшого моніторингу, зважаючи на малу кількість пацієнток. З цієї ж причини складно оцінити ефективність схем ПТ, що вивчаються, і при аденокарциномі.

Аналізуючи безпосередні результати лікування хворих на РШМ II стадії залежно від форми зростання пухлини на момент закінчення спеціальної терапії, можна зазначити, що незалежно від форми зростання пухлини при II стадії у всіх хворих у групах порівняння спостерігалася повна регресія, за винятком 1 з 18 (5,6 %) пацієнток 1-ї групи при екзофітній формі росту. У даної хворої відзначено аденогенний рак і складно визначити, який із названих чинників вплинув на безпосередні результати лікування: екзофітна форма чи гістологічна структура пухлини.

Цікавіші дані отримано при вивченні безпосередніх результатів лікування хворих на РШМ з III стадією процесу залежно від форми зростання пухлини (рис. 2).

Аналізуючи отримані дані (див. рис. 2), слід зазначити, що в 90,6, 84,6 і 60,0 % випадків пухлина з екзофітною формою росту відповіла повною регресією на лікування, проведене в 1, 2 і 3-й групах відповідно.

Ендофітна форма росту пухлини в 1-ї і 2-ї групах практично аналогічно відреагувала повною регресією (у 82,1 і 85,7 % випадків відповідно).

Таблиця 1

Безпосередні результати лікування хворих на РШМ залежно від стадії пухлинного процесу

Результат лікування	Стадія T2NxM0(n=81), група						Стадія T2-3Nx-1M0(n=98), група					
	1 (n=29)		2 (n=24)		3 (n=28)		1 (n=49)		2 (n=28)		3 (n=21)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Повна регресія	28	96,6 ± 0,18	24	100	28	100	42	85,7 ± 0,35	23	82,1 ± 0,39	12	57,1
Часткова регресія	1	3,4 ± 0,18	—	—	—	—	5	10,2 ± 0,31	5	17,9 ± 0,39	8	38,1
Стабілізація	—	—	—	—	—	—	2	4,1 ± 0,20	—	—	1	4,8
Прогресування процесу	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Таблиця 2

Безпосередні результати лікування хворих на РШМ II стадії залежно від гістологічної структури пухлини

Результат лікування	Плоскоклітинний РШМ												Аденокарцинома (n=6), група					
	незроговілий (n=63), група						зроговілий (n=12), група											
	1 (n=25)		2 (n=18)		3 (n=20)		1 (n=2)		2 (n=5)		3 (n=5)		1 (n=2)	2 (n=1)	3 (n=3)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Повна регресія	25	100	18	100	20	100	2	100	5	100	5	100	1	50,0	1	100	3	100
Часткова регресія	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	50,0	—	—	—	—
Стабілізація	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Прогресування процесу	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

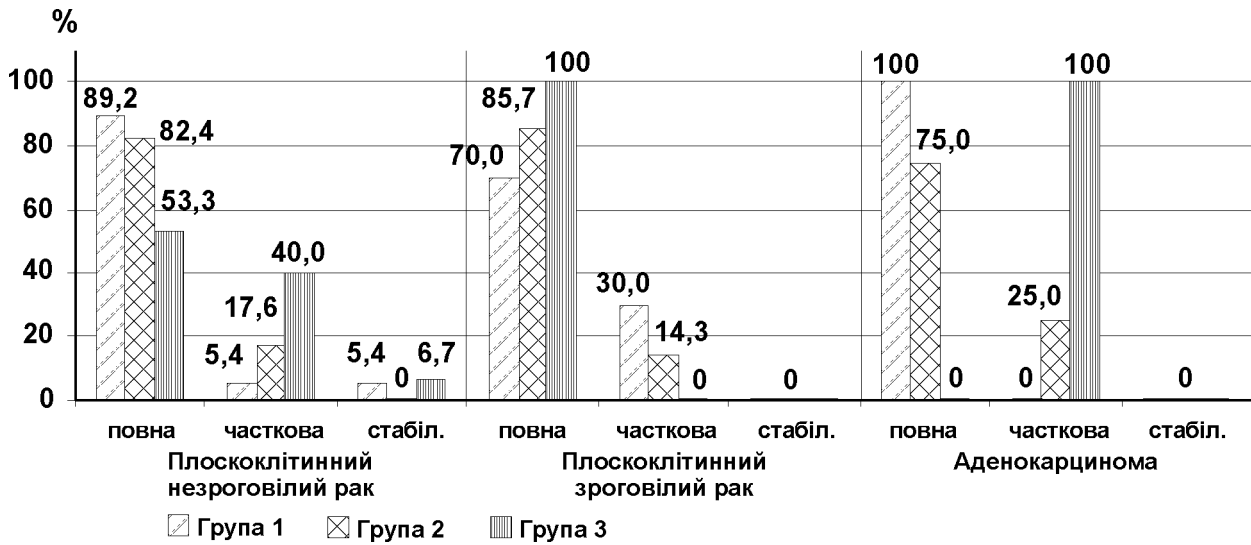


Рис. 1. Вплив гістологічної структури пухлини на безпосередні результати лікування хворих на РШМ III стадії

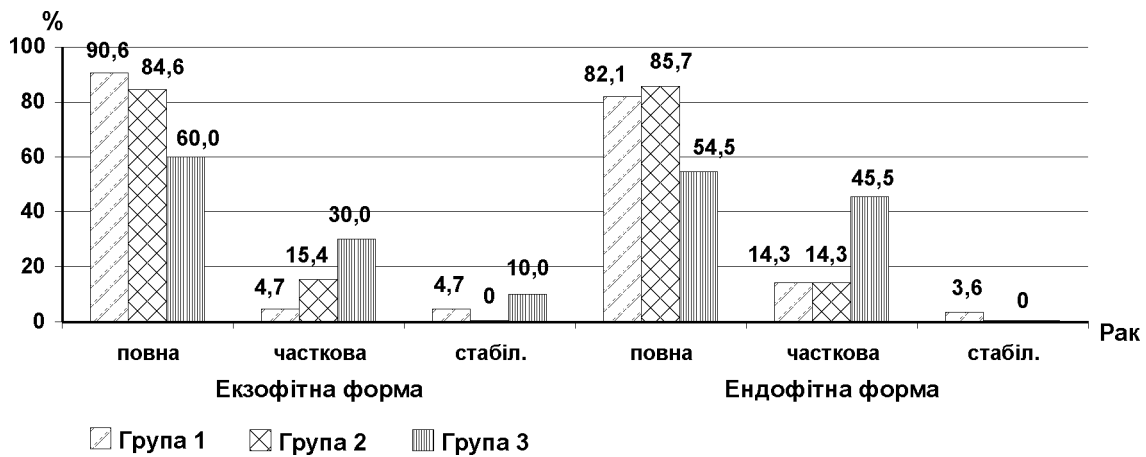


Рис. 2. Безпосередні результати лікування хворих на РШМ III стадії залежно від форми росту пухлини

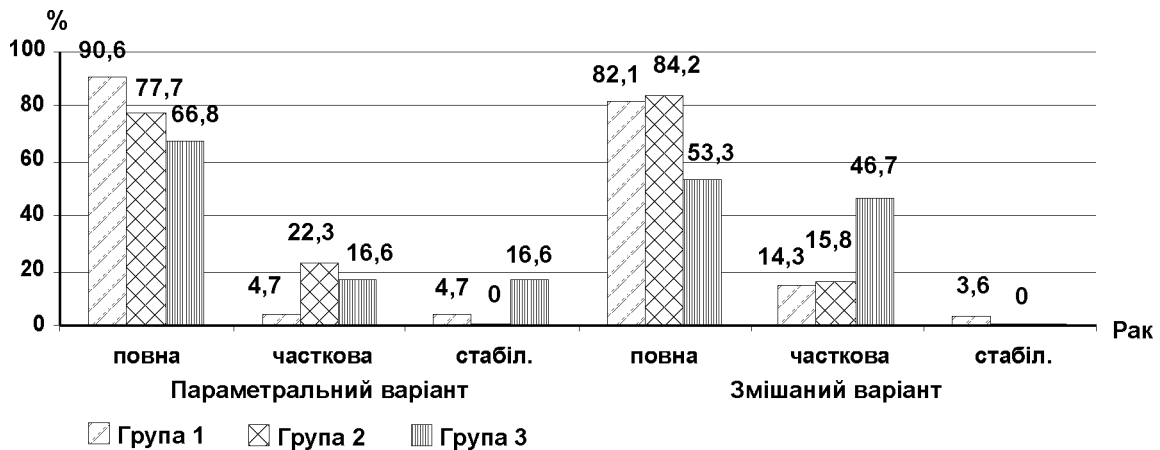


Рис. 3. Безпосередні результати лікування хворих на РШМ III стадії залежно від варіанту поширення пухлини

Порівнюючи ефективність стандартної терапії (3-тя група), ми виявили, що повна регресія вище на 5,5 % при екзофітній формі росту пухлини, ніж при ендодифітній. Отже, екзофітна форма пухлини чутливіша до терапії, що проводиться, і сприятливіша в плані прогнозу. Застосування радіомодифікатора «Гідреа» впливає на ступінь вираженості регресії пухлини, особливо при ендодифітній формі росту, порівняно з групою контролю: на 24,6 % збільшується відсоток повних регресій при екзофітній формі ($p = 0,09$) і на 31,2 % — при ендодифітній ($p = 0,045$). Таким чином, підвищуючи ефективність лікування несприятливої ендодифітної форми росту пухлини, радіомодифікатор «Гідреа» сприяє ідентичності безпосередніх результатів терапії (84,6 і 85,7 % відповідно екзофітній і ендодифітній формам).

Використання 5-фторурацилу також збільшує відсоток повних регресій, проте, якщо при ендодифітній формі на 27,6 % ($p = 0,04$), то при екзофітній — на 30,6 % ($p = 0,024$) порівняно з контрольною групою. Порівняльний аналіз ефективності застосування радіомодифікаторів показав, що при ендодифітній формі росту пухлини відсоток повних регресій не залежить від виду радіомодифікатора, на відміну від екзофітної, за якої цей показник вище (на 6,0 %) при використанні 5-фторурацилу.

Розглядаючи безпосередні результати лікування хворих на РШМ залежно від варіанту поширення пухлини на момент закінчення антибластомної терапії, слід зазначити, що при II стадії захворювання, незалежно від варіанту поширення пухлини, її повна регресія спостерігалася в 100 % випадків і лише при змішаному варіанті поширення в 1-й групі повну регресію відмічено в 9 з 10 хворих (90,0 %).

Залежність регресії пухлини від варіанту поширення пухлинного процесу при III стадії захворювання наведено на рис. 3.

Як видно з наведених даних, безпосередні результати лікування при стандартній терапії місцево-поширеного РШМ вищі при параметральному варіанті поширення пухлини, ніж при змішаному: повна регресія становила 66,8 і 53,3 % відповідно ($p = 0,28$).

Застосування радіомодифікаторів при параметральному варіанті поширення пухлини збільшило відсоток повних регресій до 90,6 і 77,7 % відповідно 1-й і 2-й групам порівняння. Часткова регресія спостерігалася у 4,7; 22,3 і 16,6 % хворих 1–3-й груп відповідно.

Порівняльний аналіз показує, що застосування радіомодифікатора «Гідреа», хоч і збільшує відсоток повних регресій порівняно з контролем, проте статистично незначуще ($p = 0,34$), тоді як використання 5-фторурацилу вірогідно ($p = 0,017$) підвищує даний показник на 23,8 % порівняно з 3-ю групою і на 12,9 % — з хворими із застосуванням гідреа.

При змішаному варіанті поширення пухлинного процесу хворі 1-ї та 2-ї груп відреагували на лікування аналогічно: повну регресію відзначено в 82,1 і 84,2 % випадків, часткову — у 14,3 і 15,8 % відповідно. Стабілізація спостерігалася у 3,6 % жінок 1-ї групи. При проведенні лікування за традиційною методикою при змішаному варіанті відсоток повних і часткових регресій ідентичний.

Слід зауважити, що при змішаному варіанті поширення пухлини безпосередня ефективність лікування не залежить від виду застосованого радіомодифікатора і приблизно на 30 % вища, ніж у контролі ($p = 0,045$).

Таким чином, проведений нами аналіз показує, що екзофітна форма росту і параметральний варіант поширення пухлинного процесу в 90,6 % випадків, а ендодифітна форма росту і змішаний варіант — у 82,1 % реагує повною регресією пухлинного процесу в групі із застосуванням 5-фторурацилу.

Отже, проведені нами дослідження свідчать про доцільність сумісного застосування ПТ з радіомодифікаторами у хворих на місцево-поширений РШМ, що сприяє поліпшенню безпосередніх результатів лікування, особливо при III стадії, за рахунок збільшення відсотка хворих з повною регресією пухлини.

Порівняльний аналіз радіомодифікаторів — 5-фторурацилу і «Гідреа» засвідчив, що якщо при ендодифітному рості пухлини і змішаному варіанті її поширення їх дія ідентична (збільшення відсотка хворих з повною регресією пухлини приблизно на 30 % порівняно з контролем), то при плоскоклітинному незроговілому раці, екзофітному рості і параметральному варіанті її поширення пухлини ефективність даної терапії вище при використанні 5-фторурацилу, ніж гідреа на 6,8; 6,0 і 12,9 % (за критерієм повної регресії пухлини) відповідно. Водночас при плоскоклітинному зроговілому раці відсоток хворих з повною регресією новоутвору на 15,7 % вищий при використанні гідреа, ніж при користуванні 5-фторурацилом.

Література

1. Л.И. Воробьева. //Здор. женщ. — 2004. — № 2(18), ч.2. — С. 8–10.
2. Крикунова Л.И. Лучевая терапия рака шейки матки // Практическая онкология: Избранные лекции. / Под ред. С.А.Тюляндина и В.М. Моисеенко. — СПб: Центр ТОММ, 2004. — С. 669–675.
3. Иванкова В.С. //Здор. женщ. — 2003. — №4. — С. 38–40.
4. Семикоз Н., Куква Н., Карпушина Т. и др. Сочетанно-лучевая терапия на фоне 5-фторурацила у больных раком женских половых органов // Онкология 2000: Тез. II съезда онкологов стран СНГ. — К., 2000. — Реф. 1058.
5. Сухіна О.М., Немальцова О.А., Старенький В.П., Панов О.В. // Промен. діагност., промен. тер. — К., 2005. — Вип. 4. — С. 66–69.

О.М. Сухіна, А.В. Свиначенко,
Є.Б. Радзішевська

Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України,
Харків

Результати лікування резектабельних форм раку прямої кишки із застосуванням неоад'ювантної хрономодульованої радіохемотерапії

The results of treatment for operable rectal cancer using neoadjuvant chronomodulated radiochemotherapy

Передопераційна променева терапія стала широко розповсюдженим стандартом неоад'ювантного лікування ректального раку. Починаючи з 80-х років ХХ століття з метою максимального ураження пухлини одночасно з опроміненням почали використовувати різноманітні хеморадіомодифікуючі агенти, найчастіше 5-фторурацил 350–1000 мг/м² на добу з 1-го по 5-й і з 29-го по 33-й дні пролонгованого променевого лікування [1]. Застосування короткого протоколу радіотерапії (20–25 Гр фракціями по 5 Гр впродовж 4–5 днів) дозволяє досягти результату аналогічного класичному опроміненню [2]. Але при цьому режим променевої дії відомості про одночасне використання хемотерапії в літературі відсутні. У 1990-х роках активно розробляються принципи хронотерапії злоякісних пухлин. Однак якщо в сучасній літературі відомості про хронохемотерапію ректального раку представлені досить широко [3–5], то хронорадіотерапія цієї нозології розроблена недостатньо.

Метою даного дослідження стало підвищення ефективності лікування резектабельного раку прямої кишки (РПК) за рахунок інтенсифікації неоад'ювантної променевої та хемотерапії й проведення її в хрономодульованому режимі.

Дослідження проведено на базі клініки ІМР АМНУ у 2002–2005 рр. До початку лікування визначали стадію захворювання за даними пальцевого дослідження, ректороманоскопії з біопсією, іригоскопії, комп'ютерної томографії та ехоскопії. На основі даних зазначених вище досліджень відібрано 72 первинних хворих на РПК, у яких пухлину визнано резектабельною. Залежно від характеру передопераційного лікування хворих поділено на тих, що отримали хрономодульовану радіохемотерапію (РХТ) (основна група, n = 32) чи традиційну радіотерапію (контрольна група, n = 40). В основній групі РХТ з метою посилення протипухлинної дії проводили в режимі хрономодуляції згідно з розробленою нами методикою, на яку отримано патент [6] (5 × 5 Гр, опромінювання в період 08:00–10:00, кожній фракції передувала в/в інфузія лейковорину 20 мг/м² та 5-фторурацилу 450 мг/м² в період 00:00–04:00). У контролі проводили традиційну радіотерапію (5 × 5 Гр, опромінювання без урахування часу доби). Другим етапом лікування в обох групах було оперативне втручання, після

якого остаточно встановлювали стадію захворювання на основі морфологічного дослідження препаратів видаленої прямої кишки. Отримані дані статистично обробляли методами непараметричної статистики та аналізу таблиць виживаності за Капланом–Майєром. Клінічну характеристику пацієнтів основної і контрольної груп наведено в табл. 1. Її аналіз, проведений за допомогою методів описової статистики, аналізу таблиць та непараметричних критеріїв для порівняння непов'язаних вибірок свідчить про однорідність груп за віком, статтю, стадією захворювання і гістологічним варіантом пухлини, що дає можливість для коректного порівняння.

Хрономодульовану РХТ проведено 32 (100 %) хворим основної групи у зазначеному вище обсязі. Толерантність до лікування була задовільною, жоден

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих на рак прямої кишки

Показник		Група	
		основна (n = 32)	контрольна (n = 40)
Вік (років)	медіана	60,5	63
	розкид	37–75	44–74
Стать	чоловіча	19	18
	жіноча	13	22
Стадія	I	8	8
	II	17	18
	III	4	12
	IV	3	2
Локалізація нижнього полюсу пухлини, відділ	ректосигмоїдний	1	3
	верхньоампулярний	7	13
	середньоампулярний	12	16
	нижньоампулярний	12	8
Довжина пухлини	< 5 см	24	32
	> 5 см	8	8
Аденокарцинома	високодиференційована	4	4
	помірnodиференційована	23	29
	низькодиференційована	2	6
	недиференційована	3	1

Таблиця 2

Характеристика оперативних втручань

Назва операції	Група	
	основна (n = 32)	контрольна (n = 40)
Передня резекція	13	16
Черевно-анальна резекція	6	6
Черевно-промежинна екстирпація	10	10
Обструктивна резекція	—	3
Колостомія	3	5

Показники ефективності лікування резектабельного раку прямої кишки

Група хворих	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Квартиль		Стандартне відхилення
					нижній	верхній	
Безрецидивна виживаність, міс.							
Основна (n = 32)	31,94	33	4	67	22,5	41,5	13,92
Контрольна (n = 40)	15,9	11,5	1	63	4	22	15,63
Безметастатична виживаність, міс.							
Основна (n = 32)	32,47	37,5	0	67	26	43,5	16,22
Контрольна (n = 40)	16,08	12	1	63	4	22	15,58

хворий не потребував перерв у ньому чи редукції доз цитостатиків і опромінення через токсичність. Традиційна променева терапія також проведена у повному обсязі у всіх 40 хворих контрольної групи. Всі пацієнти обох груп прооперовані, обсяг операції визначали хірурги залежно від локалізації і поширеності пухлини (табл. 2). Радикальні оперативні втручання виконано 29 (90,6 %) пацієнтам основної і 35 (87,5 %) — контрольної групи. У 3 (9,4 %) хворих основної і у 5 — (12,5 %) контрольної групи операція була завершена колостоמוю через те, що під час ревізії пухлина визнана нерезектабельною або через наявність метастазів у печінці і/або канцероматозу очеревини. Після операції у 7 (21,9 %) хворих основної і у 12 (30 %) — контрольної групи у зв'язку з ураженням лімфатичних вузлів і/або наявністю віддалених метастазів проведено 4–6 циклів системної поліхемотерапії за стандартними схемами, 2 пацієнти групи контролю відмовилися від подальшого лікування.

Результати оцінки ефективності лікування свідчать про те, що в групі хрономодульованої РХТ отримано кращі показники безрецидивного періоду і терміну до розвитку віддалених метастазів. Відмінність між групами у безрецидивній та безметастатичній виживаності підтверджено критерієм Кокса–Мантела на вірогідному рівні для обох зазначених вище показників ($p < 0,01$). У табл. 3 подано описові статистики кожного з показників, що характеризують їх центральну тенденцію та розкид. Так, медіана безрецидивної виживаності в основній групі склала 33 міс. проти 11,5 у контролі, а медіана часу до появи віддалених метастазів в основній групі — 37,5 міс. проти 12 у контролі. Загальна виживаність хворих основної групи (медіана 37,5 міс.) порівняно з контролем (медіана 13 міс.) також характеризувалася чіткою тенденцією до поліпшення, хоча й не до безперечно вірогідного рівня ($p = 0,058$). Наочніше цю тенденцію можна оцінити за графіком виживаності за Капланом–Майєром (рис. 1), де відповідна лінія для хворих основної групи розташована значно вище, ніж така лінія для контрольної групи. Показовим є також той факт, що медіана очікуваного часу життя (тобто часу, коли функція виживаності дорівнює 0,5) у контрольній групі становить 45 міс., а в основній цієї точки на даний момент ще не досягнуто.

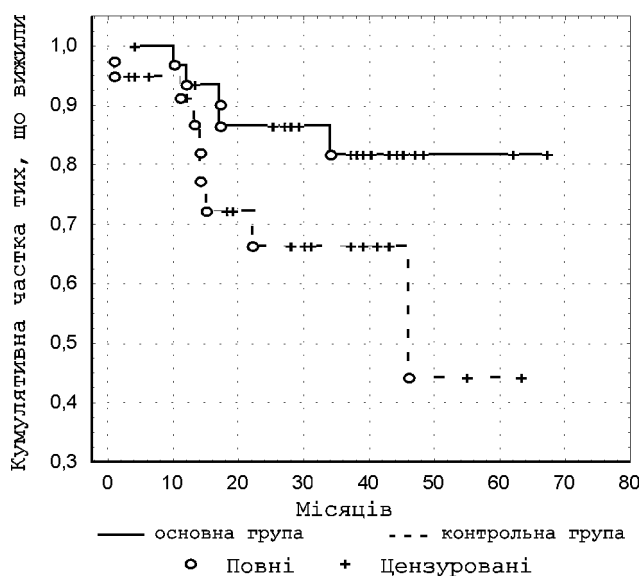


Рис. 1. Виживаність хворих основної та контрольної груп

Таким чином, п'ятиденна неоад'ювантна РХТ резектабельного раку прямої кишки за умов її проведення у хрономодульованому режимі дозволяє вірогідно збільшити тривалість безрецидивного періоду й уповільнити розвиток віддалених метастазів. Пацієнти, що отримували хрономодульовану радіохемотерапію, мають кращі показники загальної виживаності порівняно з тими, яким проводили традиційну променеву терапію без урахування часу доби. Ця різниця відповідає межі вірогідності ($p = 0,058$).

Література

- Rodel C., Grabenbauer G.G., Schick C. // *Strahlenther. und Onkol.* — 2000. — Vol. 176. — P. 319–324.
- Krook J.E., Moertel C.G. // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 324. — P. 709–715.
- Perrone M., Nistico C., Comis S. et al. // *Cancer.* — 2001. — Vol. 91, № 4. — P. 712–720.
- Levi F., Giacchetti S., Zidani R. et al. // *Hepatogastroenterol.* — 2001. — Vol. 48, № 38. — P. 320–322.
- Hino K., Tazawa K., Masuyama K. et al. // *Gan To Kagaku Ryoho.* — 1997. — Vol. 24, № 12. — P. 1870–1872.
- Пат. № 65210А UA МПК7 А61N5/10. Спосіб хемопротерапевтичного лікування раку прямої кишки / Пилипенко М.І., Свинаренко А.В., Нікіфорова Н.А., Насонова А.М., Сухіна О.М.; Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України. — З. № 2003065583; Заявл. 17.06.2003; Опубл. 15.03.2004.

Н.В. Тюєва

Одеський державний медичний університет

Удосконалення променевої терапії хворих з поширеними формами раку шийки матки на фоні кселоди (капецитабін) за рахунок хронокорекції

Radiotherapy improvement in patients with disseminated cervical cancer against a background of Xeloda (capecytabin) using chronocorrection

За даними літератури, у третини хворих із поширеними формами раку шийки матки (РШМ) спостерігається низька радіочутливість пухлини, одним із шляхів подолання якої є використання цитостатиків одночасно з променевою терапією (ПТ) [1, 2]. Водночас виникає проблема зростання токсичності лікування. Вирішити її допомагає застосування в клініці даних хронобіологічних досліджень, які свідчать, що активність кісткового мозку є дискретною [3], а вплив хемопрепаратів — фазоспецифічним, тому для різних засобів, зокрема й антиметаболітів, протягом доби існують періоди найбільш токсичної дії на пухлину за мінімального впливу на здорові тканини [4]. Те ж саме стосується ПТ [5].

У попередніх публікаціях ми продемонстрували ефективність розробленого та впровадженого нами методу лікування місцевопоширеного РШМ, що передбачає болюсне застосування 5-фторурацилу (5-ФУ) перед сеансами ПТ, з хронокорекцією, яка дозволяє одночасно підвищити ефективність лікування та знизити кількість ускладнень [6, 7].

Більш ефективним, ніж болюсне, є тривале введення 5-ФУ, що доведено деякими авторами [8, 9]. На підставі власних досліджень О.М. Сухіна, А.В. Свиначенко та співавт. [10, 11] розробили спосіб хрономодульованої хемопроменевої терапії пухлин органів малого таза із тривалими внутрішніми інфузіями 5-ФУ, що дозволяє досягти вагомих показників регресії, променевого патоморфозу пухлини, а в деяких випадках — операбельності. Разом із цим тривалі інфузії 5-ФУ не зручні для хворих та персоналу та пов'язані з підвищеним ризиком інфекційних ускладнень [12]. Одним із шляхів вирішення даної проблеми є використання сучасного перорального цитостатика «Кселода» (капецитабін), який імітує пролонговані інфузії 5-ФУ за рахунок селективної генерації в пухлині. Наш перший досвід використання кселоди як радіомодифікатора у хворих на РШМ з розрахунку 825 мг/м² 2 рази на добу продемонстрував, поряд із покращенням результатів лікування, суттєве збільшення частоти побічних реакцій [13]. Накопичення даних щодо використання препарату як радіомодифікатора дозволило значно знизити разові дози і, відповідно, частоту ускладнень без істотного зменшення ефективності [14]. Але частота загальнотоксичних та місцевих проявів при застосуванні капеци-

табіну все ж таки є вищою, ніж при ізольованій ПТ, що спонукає до пошуку шляхів оптимізації даного виду лікування.

Метою нашої роботи стало підвищення ефективності поєднаної ПТ хворих із поширеними формами РШМ шляхом використання капецитабіну як радіомодифікатора з одночасним зниженням частоти побічних проявів за рахунок хронокорекції лікування.

Досліджено результати лікування 46 жінок, хворих на РШМ ІІБ–ІІІ стадії. Основну групу склали 16 пацієнток, які одночасно з ПТ приймали капецитабін з розрахунку 300 мг/м² двічі на добу. До контрольної групи ввійшли 30 пацієнток, які отримували ізольовану поєднану ПТ. В обох групах переважав змішаний варіант зростання пухлини (11 випадків (68,8 %) в основній та 21 (70,0 %) — в контрольній). Середній вік хворих складав 47,7 ± 2,6 р. в контрольній групі та 43,2 ± 2,3 р. — в основній (р > 0,05). Групи вірогідно не відрізнялися за поширеністю та гістоструктурою пухлин, індексом маси тіла, наявністю супутньої патології.

Пацієнтки отримували поєднану ПТ: на першому етапі ТГТ на малий таз зустрічними полями, РОД 2 Гр, СОД 30 Гр на т. ОАВ, через 2,5–3 тижні на другому етапі — ТГТ з 4 полів або в рухомому режимі до СОД 45–48 Гр в т. В, та брахітерапію, РОД 7–8 Гр, СОД 40–49 Гр на т. А.

З огляду на вищезгадані хронобіомедичні дані, в основній групі ПТ проводили у вранішні години, з 7-ї до 10-ї. Кселоду приймали двічі на добу: вранці через 30 хвилин після сніданку і через 12 годин. В дослідженні використані загальноклінічні, лабораторні методи, УЗД (волюметрія), комп'ютерна томографія. Ускладнення оцінювали за класифікацією гострих радіаційних ушкоджень Радіотерапевтичної онкологічної групи спільно з Європейською організацією з дослідження та лікування раку (RTOG/EORTC, 1995), доповненою критеріями Кооперативної групи дослідників, для більш точної характеристики ранніх токсичних ефектів [15, 16].

До початку лікування об'єм первинної пухлини в групах вірогідно не відрізнявся і складав: у жінок, що підлягали ПТ — 108,1 ± 3,2 см³, у хворих, що одночасно приймали кселоду — 105,3 ± 2,3 см³. Після першого етапу лікування у жінок контрольної групи об'єм пухлини зменшувався в середньому на 24,5 %; в групі, що отримувала кселоду, цей показник склав 54,3 % (р < 0,05). Після повного курсу лікування в контролі повна ремісія (за класифікацією ВООЗ) відзначена в 7 (23,3 %) випадках, часткова — в 18 (60 %), і в 5 (16,7 %) спостереженнях виявлено стабілізацію процесу. У хворих, що приймали кселоду і отримували лікування в хрономодульованому режимі, повна регресія пухлини зареєстрована у 10 (62,5 %) випадках, у 6 пацієнток (37,5 %) результат розцінено як часткову ремісію (р < 0,05).

Порівняльна оцінка ефекту проведеного лікування за об'ємом пухлини наведена на рис. 1.

Ранні ушкодження та токсичні реакції за критеріями ВООЗ та RTOG/EORC в досліджуваних групах протягом лікування

Група хворих	Термін спостереження	Лейкопенія	Нудота, блювання	Цистит	Ентероколіт
Тільки ПТ	Після I етапу	3 (10,0%)	2 (6,7 %)	2 (6,7 %)	3 (10,0%)
	Після повного курсу лікування	5 (16,7 %)	1 (3,4 %)	4 (13,3 %)	4 (13,3 %)
ПТ на фоні прийому капецитабіну	Після I етапу	2 (12,5 %)	2 (12,5 %)	1 (6,3 %)	3 (18,7%)
	Після повного курсу лікування	3 (18,7 %)	1 (6,3 %)	2 (12,5 %)	4 (25 %)

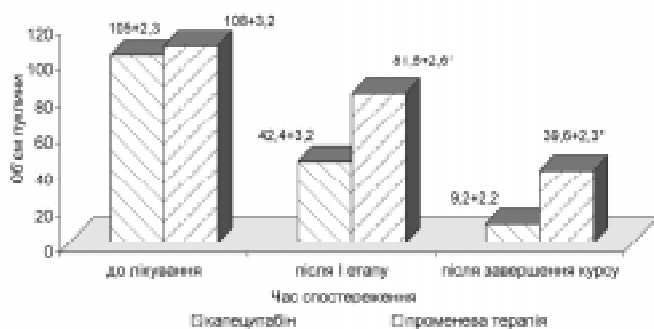


Рис.1. Клінічний ефект в досліджуваних групах протягом лікування.

Примітка. * – різниця вірогідна ($p < 0,05$)

Частота ранніх променевих ушкоджень та загальнотоксичних проявів в досліджуваних групах вірогідно не відрізнялися. У хворих, що отримували лікування на фоні кселоди, частіше траплялися нудота, блювання, прояви ентероколіту (табл.1). Вираженість цих реакцій не перевищувала I–II ступеня тяжкості і не вимагала перерви в лікуванні.

Таким чином, проведене дослідження показало, що поєднана ПТ місцевопоширеного РШМ із застосуванням капецитабіну як радіомодифікатора вірогідно підвищує темпи та ступінь резорбції пухлини. Хронокорекція даного виду лікування дозволяє уникнути зростання частоти ранніх променевих ушкоджень та загальнотоксичних проявів. Разом вказані ефекти дозволяють підвищити результативність лікування та якість життя жінок, хворих на РШМ.

Література

1. Семикоз Н., Куква Н., Карпушина Т. и др. Сочетанная лучевая терапия на фоне 5-фторурацила у больных раком женских половых органов. // *Онкология 2000: Тезисы II съезда онкологов стран СНГ*. — К., 2000. — № 1058.
2. Крейнина Ю.М., Титова В.А., Горбунова В.В. // *Рос. онкол. журн.* — 2003. — № 5. — С. 4–12.
3. Бланк М.А., Рябых Т.П. *Хроноонкология. // Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапапорта*. — М.: Триада-Х, 2000. — С. 329–347.
4. *Хронотерапия онкологических заболеваний. // Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии / Под ред. А.М. Гранова, В.Л. Винокурова*. — СПб: Фолиант, 2002. — 316 с.
5. Бланк М.А., Денисова О.А. *Биоритмологические аспекты крупнопольной лучевой терапии // Актуальные вопросы медицинской радиологии*. — Челябинск, 1997. — С. 83–84.

6. Степула В.В., Тьюева Н.В., Степанов С.С. // *Одес. мед. журн.* — 2004. — № 6. — С. 81–84.
7. Степула В.В., Тьюева Н.В., Степанов С.С. та ін. // *УРЖ*. — 2005. — Т. XIII, вип. 3. — С. 406–408.
8. Milano G., Etienne M.C., Renee N. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1994. — Vol. 12. — P. 1291–1295.
9. *MetaAnalysis Group in Cancer*. // *Ibid.* — 1998. — Vol. 16. — P. 301–308.
10. Пилипенко М.І., Розенфельд Л.Г., Сухіна О.М. та ін. // *УРЖ*. — 2004. — Т. XII, вип. 2. — С. 406–408.
11. Свинаренко А.В., Сухіна О.М., Насонова А.М., Грищенко Т.П. // *УРЖ*. — 2005. — Т. XIII, вип. 3. — С. 385–387.
12. Anderson N., Lokich J. // *Cancer*. — 1992. — Vol. 70 (Suppl. 4). — P. 998–1002.
13. Степула В.В., Тьюева Н.В., Антонова Л.П. та ін. // *Здор. женщ.* — 2004. — № 2 (18). — С. 57–59.
14. Удосконалення консервативного лікування місцевопоширених форм раку шийки матки / В.С. Іванкова, Т.В. Хруленко, Г.М. Шевченко та ін. // *Матер. XI з'їзду онкол. України*. — К., 2006 — С. 182.
15. *Лучевая терапия в лечении рака. — Практич. рук-во. — ВОЗ: Медицина, 2000. — 338 с.*
16. *Complications of uterine cervix carcinoma treatments: the problem of uniform classification // Radiother. Oncol.* — 1999. — Vol. 14. — P. 9–17.

М.І. Хворостенко, І.М. Кіхтенко,
Т.Л. Бердова

Дніпропетровська державна медична академія

Нові можливості променевої терапії непухлинних захворювань

New capabilities of radiation therapy for non-tumor diseases

Останніми роками в економічно розвинутих країнах чітко спостерігається зростання тривалості життя населення, й основним нині постає питання поліпшення його якості. Разом з тим, кількість людей із хронічними захворюваннями збільшується, що зумовлює невпинний, наполегливий пошук нових засобів лікування.

Привертають увагу агресивні підходи, які можна розглядати як тенденцію щодо принципів лікування хворих.

Це передусім стосується вживаних хемопрепаратів, які, крім прямої дії, чинять загальний вплив на весь організм, що неминуче призводить до численних побічних ефектів, особливо у хворих із множинними хронічними захворюваннями (кількість яких у світі зростає).

Дуже важко прогнозувати дію високоактивних хемопрепаратів, які вживають для лікування однієї хвороби, на перебіг іншого супутнього захворювання. У такій ситуації лікар опиняється перед складним вибором засобу і методу.

Крім того, як правило, особливо при лікуванні хронічних і вроджених захворювань існуючі можливості обмежуються засобами підтримувальної та замісної терапії.

Це, в першу чергу, стосується захворювань ендокринної сфери: діабету, патологій щитоподібної залози, гіпоталамуса, гіпофіза, яєчок і яєчників, а також хронічних запалень периферичних нервів, внутрішніх органів, дегенеративно-дистрофічних змін м'язних тканин, кісток і суглобів тощо.

Застосування ж променевої терапії, незважаючи на широкий спектр біологічних можливостей, які вона надає при лікуванні непухлинної патології, обмежується через обґрунтовані побоювання, пов'язані, перш за все, зі стохастичною дією радіації.

У зв'язку з цим нам видається, що пошук засобів м'якого втручання у перебіг патологічного процесу при мінімальному впливі на інші органи і тканини є велими актуальним.

Як такий засіб «м'якого променевого втручання» ми вивчали можливості низькочастотного змінного електромагнітного поля.

У науковій літературі за останні десятиріччя накопичено декілька тисяч публікацій з магнітобіології, дані яких свідчать про те, що на магнітне поле реагують біологічні системи різного рівня організації — від вірусу до біосфери.

Описані біологічні ефекти, спричинювані електромагнітними полями різних фізичних характеристик і їх поєднань (від гіпомагнітних, низькочастотних до високоіндуктивних, надвисокочастотних, імпульсних тощо) у різних системах організму (ендокринній, серцево-судинній, м'язовій, кровотворній, центральній нервовій системі, м'язних тканинах тощо).

Отримані позитивні результати при лікуванні хворих на деформівний спондилоартроз, хронічний остеоартрит, посттравматичну м'язову гіпотрофію, однобічний параліч лицевого нерва, з добрим результатом і прогнозом.

Експериментально та клінічно доведена біологічна активність лазерного випромінювання.

Поєднане застосування магнітолазерної терапії показало ефективність при діабетичній ангіопатії (причому з полегшенням перебігу діабету), а також гострого ендометриту після штучного аборту. При гіпотирозі, плексопатії плечового сплетення, в урологічній практиці при післятравматичних пошкодженнях нирок і сечоводу, деструктивній пневмонії теж продемонстровані добрі результати. Ефективно використовують випромінювання низькоенергетичного лазера при противольовій терапії в онкологічних хворих четвертої клінічної групи.

Широко описана можливість і доцільність застосування магнітних полів у онкологічній практиці.

Магнітотерапія як засіб надання лікувальної допомоги хворим з променевими ушкодженнями після спеціалізованого лікування злоякісних новоутворів застосовується протягом ряду років багатьма спеціалізованими клініками [1, 2].

Разом з тим, одержувані різними авторами результати викликають деякі критичні зауваження, зокрема такі основні: 1) неодмінно позитивні й однотипові ефекти від полів, різко відмінних за своїми характеристиками; 2) біологічні ефекти одержують за допомогою пристроїв, технічні характеристики яких не можуть дозволити отримати описувані поля в об'єкті дослідження. Отже визначити практичну цінність зазначених результатів велими складно.

На кафедрі медичної радіології Дніпропетровської державної медичної академії ми впродовж багатьох років проводимо клінічні спостереження, технічні дослідження і численні експериментальні серії на лабораторних тваринах за допомогою оригінально сконструйованих пристроїв, які дозволяють ізольовано опромінювати осередок необхідного розміру та форми, розташований на будь-якій відстані від поверхні тіла, практично виключивши дію на сусідні органи і тканини. Наші роботи дали можливість уперше встановити характеристики електромагнітного поля, що викликають закономірний, прогнозований, кількісно визначуваний біологічний ефект (значне підвищення або зниження функціональної активності) в окремій тканинній структурі живого цілісного організму за прямої дії на неї. Крім того, були визначені характеристики, що дозволяють регулювати ступінь цих змін.

Як модель для визначення сукупності характеристик змінного магнітного поля, які відповідають оптимальній біологічній активності, вибрали литковий м'яз живого щура. Вивчали зміну скоротності поперечно-смугастого м'яза при дії на неї магнітного поля відомої індукції і часу.

Вибрана саме ця експериментальна модель, оскільки, по-перше, на ній можна простежити прямий причиново-наслідковий зв'язок між ступенем зміни функції однорідної тканинної структури цілого, живого організму і магнітного поля, що локально впливає на неї; по-друге — можна екстраполювати отримані результати на інші тканинні структури, бо відомо, що механізм трансмембранної кінетики іонів, який обумовлює м'язове скорочення, є універсальним для функціонування клітин різних тканин.

Експеримент проводили у трьох експериментальних групах тварин.

У першій групі вивчали вплив сукупності характеристик низькочастотного змінного магнітного поля на зміну латентного періоду, тривалості й амплітуди потенціалу дії при непрямій стимуляції м'яза.

У другій і третій — вивчали вплив сукупності характеристик низькочастотного змінного магнітного поля на зміну порогу збудження і хронаксії м'язового скорочення при прямій стимуляції в умовах блоку нервово-м'язової провідності ардуаном.

Для експериментальних досліджень нами був сконструйований і виготовлений оригінальний випромінювач, який дозволяє ізольовано опромінювати об'єкт, що нас цікавить. Ступінь однорідності індукції в робочому об'ємі перевищував 95 %, що практично виключало дію змінного магнітного поля на сусідні органи і тканини. Характер просторового розподілу поля випромінювача визначали за показниками приладу «Тесламетр універсальний 43205/1». Комплект стандартного електрофізіологічного устаткування містив: підсилювач УБМ, осцилограф С-1-83, електростимулятор ЕСУ-2, фотореєстратор ФОР-2. Зміни, що відбуваються в об'єкті, реєструвалися під час проведення експерименту.

Експериментальні дослідження виконувалися на кафедрі фізіології Дніпропетровської державної медичної академії.

В результаті проведених робіт були встановлені сукупності параметрів електромагнітного поля, які як підвищують, так і зменшують функцію тканин. Крім того, були визначені характеристики, що дозволяють регулювати ступінь цих змін [3].

Слід особливо підкреслити, що зміна функції має закономірний характер і описується математичною формулою, що дозволяє одержувати програмований, прогнозований кількісно необхідний результат.

Фундаментом цього твердження служить те, що у всіх експериментальних серіях спричинюваний ефект (стимуляція або пригнічення), суворо залежав від заданих параметрів опромінювання.

Розрахунки статистичної вірогідності результатів експериментальних досліджень з виявлення значущості змін функціональної активності окремої тканинної структури живого організму при впливі на неї електромагнітного поля, виконані одним із провідних технічних Інститутів НАН України — Інститутом технічної механіки. Результати визнані значущими, і висновки — такими, що однозначно впливають з отриманих результатів.

Зареєстровані у клініці характеристики електромагнітного поля і методика опромінювання підтвердили отримані в експерименті результати.

Так, у деяких хворих із гіпотирозом, що розвинувся внаслідок геміструмектомії, виконаної у зв'язку з папілярним раком щитоподібної залози, а також у хворих з гіпотирозом унаслідок аутоімунного тироїдиту, відновлювалася нормальна функціональна активність щитоподібної залози. При цьому радіоімунне дослідження крові констатувало еутироз, що стало підставою відмінити L-тироксин та мерказоліл. Еутирозу досягали і при тиротоксикозі [4].

В радіологічному аспекті застосування цього виду неіонізувального випромінювання становить інтерес з погляду можливості його застосування при лікуванні непухлинної патології, до якої можна віднести пізні променеві ушкодження.

Актуальність питання, пов'язаного з пізніми променевими ушкодженнями — станів за визначенням необоротних і прогресуючих, які самі є причиною силь-

них страждань у онкологічних хворих — дуже висока і визначається не тільки відсутністю надійних ефективних засобів консервативного лікування, але і надзвичайно широким розповсюдженням даної патології.

Останні дослідження (2006 р.), проведені в Онкологічному центрі Російської Федерації показали, що у 99,4 % онкологічних хворих після комбінованого лікування розвиваються пізні променеві ушкодження різного ступеня тяжкості [5].

Ми в попередніх працях продемонстрували результати лікування пізніх променевих ушкоджень у хворих на рак грудної залози з проявами променевого фіброзу, ускладненого больовим синдромом, вторинним набряком верхньої кінцівки, променевим плекситом плечового сплетення і артрозоартритом плечового суглоба; раком шийки матки, ускладненим фіброзом клітковини малого таза, з рецидивуючими післяопераційними лімфомами малого таза, больовим синдромом, вторинним лимфостазом у нижній кінцівці, артрозоартритом тазостегнового суглоба і променевим плекситом попереково-крижового сплетення, з місцевими променевими ускладненнями в м'яких тканинах після променевої терапії пухлин інших локалізацій [6].

Крім того, позитивний ефект спостерігали при лікуванні онкологічних хворих з пізніми променевими ушкодженнями, зокрема з пізніми променевими виразками, при розвитку яких, як відомо, зміни в тканинах мають необоротний, прогресуючий характер, а методом вибору є їх видалення з подальшою пластикою.

На сьогодні у чотирьох із шести хворих з пізніми променевими виразками різної локалізації, величини і гостроти перебігу відбулася повна епітелізація дефекту виразки з відновленням навколишніх і підлеглих тканин, з безрецидивним періодом понад п'ять років.

Решта пацієнтів (2) перебувають у процесі лікування з вираженою стабільною позитивною динамікою.

Таким чином, технічні, експериментальні і клінічні результати показують ефективність електромагнітного випромінювання неіонізувального спектра в лікуванні різної непухлинної патології і, перш за все, пізніх променевих ушкоджень у онкологічних хворих.

Завершуючи, необхідно відзначити, що всі гострі і хронічні захворювання мають одну характерну особливість — їх перебіг закономірно супроводжується зміною функції ушкодженого органа. В одних випадках ця функція різко підвищена, в інших, навпаки, — знижена. Як правило, ступінь зміни функції хворого органа свідчить про тяжкість процесу.

Змінне магнітне поле в зареєстрованих нами характеристиках дозволяє просто, неінвазивно, безболісно, дуже «м'яко» без ускладнень і побічних ефектів впливати на перебіг патологічного процесу в потрібному напрямку.

Отже відкриваються перспективи значного поліпшення якості лікування хворих будь-якої категорії, оскільки завжди існує необхідність корекції функціональної активності їх органів і тканин.

В першу чергу, це стосується патологій, які на сьогодні вкрай важко піддаються лікуванню, зокрема

ендокринопатії (діабет, гіпо-, гіпертироз, широкий спектр патологій гіпофіза, ячок, ячників); дегенеративно-дистрофічні зміни кісток і суглобів (остеопорози, дисплазії, остеомієліти, остеохондрози, артрозоартрити); дистрофічні зміни внутрішніх органів (печінки, нирок, легень) після перенесених гострих і хронічних захворювань, у тому числі й вірусних (люпоїдних гепатитів, цирозів печінки, нефрозонефритів, хронічних пневмоній з формуванням фіброзу); відновлення органів і тканин після механічного, термічного, хемічного, радіаційного ушкодження, в тому числі й косметології; відновлення і збільшення функціональних можливостей центральної і периферичної нервової системи після травм, вірусних та інших інфекцій, а також у критичних ситуаціях, коли є необхідність тимчасово збільшити «працездатність» конкретного органа або тканини.

Таким чином, головний досягнутий нами результат — це можливість гарантовано і прогнозовано змінювати клітинну активність в заданих межах і напрямі, який може бути використаний у клініці для поліпшення якості лікування хворих з непухлинною патологією неіонізуючим випроміненням.

Література

1. Холодов Ю.А. // *Биомед. радиоэлектрон.* — 1998. — № 2. — С. 30–37.
2. Счастный С.А., Шукин С.И., Рослый И.М. // *Вестн. РАМН.* — 1996. — № 5. — С. 51–54.
3. Кихтенко И.Н., Хворостенко М.И., Неруш П.А., Колесников Ю.Я. *Закономерность изменения функциональной активности тканевой структуры живого организма при воздействии на нее внешнего низкочастотного переменного магнитного поля // Диплом № 198 на открытие. Приоритет от 23.11.2000. Международная ассоциация авторов научных открытий.* — М.07.03.2002. — Регистрационный № 233.
4. Стаханов М.Л., Вельшер Л.З., Савин А.А. // *Рос. онкол. журн.* — 2006. — № 1. — С. 24–32.
5. Хворостенко М.И., Кихтенко И.Н., Колесников Ю.Я. *RU № 2216363 С120.11.2003. Бюл. № 32.*
6. Хворостенко М.И., Кихтенко И.М., Мазур О.П. *та ін. // УРЖ.* — 2005. — Т. XIII, вип. 3. — С. 427–429.

М.І. Хворостенко, Ю.М. Хворостенко,
І.М. Бондаренко

Дніпропетровська державна медична академія

Результати лікування раннього раку шлунка. Фактори прогнозу

The outcome of early gastric carcinoma treatment. Prognostic factors

Незважаючи на спостережувану останнім часом стійку тенденцію до зменшення захворюваності на рак шлунка (РШ), а також на успіхи медикаментозної і променевої терапії, проблема діагностики і лікування даного захворювання ще далека від розв'язання. Результати терапії залишаються незадовільними.

Прогресування захворювання в 20–50 % випадків пов'язане з розвитком локорегіонарних рецидивів, які, в свою чергу, залежать від невилікуваності первинної

пухлини та супроводжуються появою віддалених метастазів, що призводять до смерті хворих [1, 2].

Більшість пацієнтів помирають протягом 2–3 років після операції і лише 10–30 % переживають 5 років [3, 4].

Незадовільні результати лікування пов'язані з тим, що 80–95 % хворих госпіталізують до спеціального лікувального закладу з поширеним процесом, коли хірургічне втручання в більшості випадків не допомагає уникнути виникнення рецидивів і не гарантує від метастазування.

Цій категорії хворих присвячена більшість публікацій та досліджень і зовсім мало уваги приділено ранньому РШ.

Ранній рак шлунка (РРШ), згідно з визначенням Японського товариства гастроентерологічної ендоскопії (1962 р.), — це пухлина, яка не виходить за межі слизової чи підслизової стінки шлунка, незалежно від наявності метастазів у регіонарні лімфатичні вузли.

На противагу місцевопоширеному (pT2-4), РРШ (pT1 або IA ст.) виділили у зв'язку з одержаними винятково сприятливими віддаленими результатами хірургічного лікування цієї категорії хворих. За даними різних авторів, 5-річна виживаність становить 64–98 % [3, 5].

Актуальність проблеми зумовлена тим, що частка РРШ серед радикально оперованих складає 20–35 % [6].

Частота метастазування в лімфатичні вузли при цій недугі відповідає 10–20 %. Це означає, що у понад 80 % хворих обсяг оперативного втручання (гастроектомія і субтотальна резекція шлунка із стандартною або розширеною лімфаденектомією) перевищує достатній, з погляду необхідності, радикалізм. У хворих на РРШ без метастазів у регіонарні лімфатичні вузли адекватним лікуванням може бути виконання органозберігальних операцій, що дозволить забезпечити ліпшу якість життя онкологічного хворого.

Сьогодні в клінічній онкології доцільність комбінованого лікування пацієнтів навіть з місцевопоширеним але резектабельним РШ є одним із предметів дискусії. Застосування ж променевої терапії в осіб із РРШ взагалі не розглядається.

Викладене вище зумовило проведення ретроспективного дослідження щодо впливу комбінованого методу на виживання хворих із РРШ і можливість індивідуального прогнозування результатів проведеного лікування.

Зважаючи на те, що після радикального хірургічного лікування із 122 хворих інфільтрацію пухлиною слизової та підслизової стінки (T1N0M0 — IA ст.) виявлено лише в 7 (5,7 %), а після комбінованого — із 178 у 17 (9,6 %), до аналізу ми включили 60 осіб із інфільтрацією пухлиною м'язового шару, але без метастазів у регіонарні лімфатичні вузли (T2N0M0 — IB ст.)

Усі морфологічні висновки були переглянуті і пухлини перестадійовані згідно з 5-м виданням класифікації TNM 1997 [7].

Опромінювання шлунка перед операцією проводили через день по 4 Гр до сумарної осередкової дози (СОД) 32 Гр на повітрі і 40–44 Гр в умовах гіпоксії. При такому режимі фракціонування доза в пухлині дорівнювала 71 і 88–97 од. ЧДФ, що відповідає 42 і 54–56 Гр у перерахунку на конвенційне фракціонування по 2 Гр 5 разів на тиждень.

Променеву терапію проводили за допомогою кобальтових апаратів Рокус і Агат-Р у статичному режимі двома фігурними зустрічними полями (абдомінальним і паравертебральним) розміром від 14 × 16 до 16 × 20 см. До зони 80–90 % ізодози включали шлунок і регіонарні лімфатичні вузли, зокрема й парааортальні.

Операцію виконували через 2–3 тижні після закінчення опромінювання.

Серед 84 хворих ІА і ІВ ст. було 55 (65,5 %) чоловіків і 29 (34,5 %) жінок віком 26–77 років.

Морфологічне дослідження показало, що у 42,9 % спостережень пухлини були представлені високо- і помірнодиференційованою аденокарциномою; у 57,1 % — низькодиференційованою аденокарциномою, перснеподібним і недиференційованим раком. Із 24 хворих із ІА ст. метастази в регіонарні лімфатичні вузли виявлено в 1 випадку.

Переважаючою локалізацією була нижня і середня третина шлунка — 69 %, верхня — 14,3 %; у 13,1 % випадків пухлина вражала дві анатомічні ділянки і у 3,6 % — увесь шлунок.

Гастроектомію виконано 15 (17,9%), дистальну субтотальну резекцію — 56 (66,7%), проксимальну субтотальну резекцію шлунка — 13 (15,4%) пацієнтам.

Незалежно від методу лікування серед 24 хворих з ІА ст. 22 (91,7%) пережили 3, а потім і 5 років, а 10 (66,7%) із 15, за якими була можливість спостерігати, — більше 10 років.

Поширення пухлини на м'язовий шар погіршує результати лікування. Так із 60 пацієнтів понад 3 роки прожили 46 (76,7%), що на 15% менше від хворих з ІА ст.

Променева терапія не змінила 3- і 5-річну виживаність (77,8%) порівняно з такою пролікованих хірургічним методом (75%).

Слід зазначити, що після комбінованого лікування із 22,2% хворих, які померли в перші 3 роки, по 8,3% припадає на 1-й і 2-й роки і 5,6% — на третій; 25% осіб, пролікованих хірургічним методом, померли в перший рік.

Трирічна виживаність пацієнтів з інфільтрацією м'язового шару і метастазами в регіонарні лімфатичні вузли становила 41,7%, що на 35% менше, ніж цей показник у хворих з Т2N0M0.

Для визначення індивідуальної очікуваної тривалості життя хворого на РШ, якому проведено комбіноване лікування, виконували морфометричну оцінку кількості клітин строми пухлини до і після променевої терапії і визначали коефіцієнт (К) їх зміни (Патент України № 36759 від 14.05.2002 р.).

Величина коефіцієнта зміни кількості клітин строми пухлини у хворих І ст. з аденокарциномою, які прожили понад 5 років, становила $8,00 \pm 0,97$, а більше 10 років — $9,3 \pm 1,1$.

При перснеподібному раці К в осіб, які пережили 5 років, становив $3,97 \pm 0,60$, а у тих, хто прожив понад 2 роки — $1,9 \pm 0,3$. Слід зауважити, що із 18 пацієнтів І стадії, у яких підраховано К, лише у 3 (16,7%) він не збігся з індивідуальним прогнозом.

Для оцінки впливу численних факторів на тривалість життя хворих на РШ після комбінованого лікування використано розроблену нами програму «Прогноз» [8].

Особливістю введеної інформації є наявність не тільки кількісних, а і якісних даних стосовно окремих факторів. Програма дозволяє знаходити рівняння множинної регресії, прогнозувати верхню і нижню межі тривалості життя, виходячи з індивідуальних значень хворого. Метод побудови лінійного регресійного рівняння з довільною кількістю змінних при неповному обсязі даних, спирається на використання матриці коефіцієнтів парних кореляцій, які можна розрахувати і при застосуванні масиву даних з пропусками спостережень.

Нами прогнозовано вплив 123 факторів на тривалість життя у конкретного хворого. В результаті аналізу вихідної кореляційної матриці їх кількість скоротилася до 22.

Особливістю аналізу вихідних даних є те, що жодного попереднього добору факторів за ознакою їх передбачуваної значущості на початку дослідження не проводилося, оскільки такий добір неминуче призвів би до суб'єктивізму оцінки.

Побудоване лінійне регресійне рівняння має такий вигляд:

$$Y/x = -3,8139 - 0,8823_{x_1} - 0,4118_{x_2} + 0,2005_{x_3} - 0,9085_{x_4} - 0,3838_{x_5} - 0,0394_{x_6} - 0,2581_{x_7} + 0,0882_{x_8} + 0,2760_{x_9} + 0,7114_{x_{10}} + 0,8847_{x_{11}} + 0,3280_{x_{12}} - 0,0518_{x_{13}} + 0,1392_{x_{14}} + 0,0500_{x_{15}} + 0,2056_{x_{16}} + 0,0687_{x_{17}} + 0,0162_{x_{18}} + 0,4241_{x_{19}} - 0,0038_{x_{20}} - 0,0002_{x_{21}} - 0,6932_{x_{22}},$$

де

x_1 — розмір пухлини;

x_2 — стан лімфатичних вузлів;

x_3 — глибина інвазії новоутвору;

x_4 — стадія пухлинного процесу;

x_5 — характер росту пухлини;

x_6 — доза опромінення в од. ВДФ;

x_7 — умови опромінювання: на повітрі або в гіпоксії;

x_8 — променева реакція;

x_9 — резорбція новоутвору;

x_{10} — вид операції;

x_{11} — клітинний склад строми;

x_{12} — СТГ до лікування;

x_{13} — рівень сегментоядерних лейкоцитів до променевої терапії;

x_{14} — рівень сегментоядерних лейкоцитів після променевої терапії;

x_{15} — рівень сегментоядерних лейкоцитів через два тижні після променевої терапії;

x_{16} — рівень паличкоядерних через два тижні після променевої терапії;

x_{17} — показник β -ліпопротеїдів після лікування;

x_{18} — кількість лімфоцитів до променевої терапії;

x_{19} — рівень тестостерону до лікування;

x_{20} — IGA до лікування;

x_{21} — IGG до лікування;

x_{22} — ступінь променевого патоморфозу.

При прогнозуванні тривалості життя хворого, за відсутності ряду факторів, брали їх середні значення, визначені обчисленням коефіцієнта парних кореляцій.

Підрахунки індивідуального прогнозу за допомогою лінійного регресійного рівняння показали, що збіг з істинними термінами життя у тих, хто одержав комбіноване лікування при T1N0M0, становив 88,2 %, при T2N0M0 — 82,4 %. Розбіжності зафіксовано у 6 випадках серед хворих, які померли на 1-му році після лікування.

Таким чином, проведені дослідження показали, що при поширенні пухлини на слизову і підслизову стінки метастази в лімфатичні вузли виявлені тільки в 1 з 24 пацієнтів. Променева терапія перед операцією у таких хворих не вплинула на результати лікування, як і на його віддаленні результати в пацієнтів з інфільтрацією м'язового шару при відсутності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах, але позитивно змінила динаміку пухлинного процесу за перші 2–3 роки. За даними літератури, при інфільтрації підслизового шару частота лімфогенних метастазів сягає 20–25 % [4]. Серед пацієнтів з інфільтрацією м'язового шару (81 хворий) ми виявили метастази у 26 %.

Враховуючи, що 50 осіб (61,8 %) отримали променеву терапію перед операцією, з них у 54 % СОД склала в перерахунку на ЧДФ 54–56 Гр, є ймовірність, що реалізація променевої терапії вплинула на показник виявлення частоти метастатичних уражень лімфатичних вузлів.

Морфометрична оцінка кількості клітин строми пухлини до і після променевої терапії, а також розроблена нами програма «Прогноз» дозволяють передбачити тривалість життя у понад 80 % хворих з РРШ.

Література

1. Клименков А.А., Патютко Ю.И., Губина Г.И. Опухоли желудка. — М.: Медицина, 1988. — 134 с.
2. Landrij, Terper J.E., Wood W.C. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol.* — 1990. — Vol. 19, № 6. — P. 1357–1362.
3. Исмаилов А.М., Бердов Б.А., Скоропад В.Ю., Эфендиев В.А. // *Рос. онкол. журн.* — 2004. — № 1. — С. 44–46.
4. Мельников Р.А. // *Вопр. онкол.* — 1993. — № 4–6. — С. 215–219.
5. Marujama K., Sasako M., Kinoshita T. et al. // *Acta chir. austriaca Heft.* — 1995. — Vol. 1. — P. 23–27.
6. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. Ранний рак желудка (pT1): факторы прогноза, закономерности лимфогенного метастазирования, результаты хирургического лечения // *Матер. IX рос. онкол. конгр.* — М., 2005. — С. 38–41.
7. IICC.TNM Classification of Malignant Tumors / Eds. L.H. Sobin, C.H. Wittekind. — 5-th ed. — New York, 1997.
8. Хворостенко М.І., Федякін О.І., Жукова Л.Г., Хворостенко Ю.М. // *Промен. діагност., промен. тер.* — 2005. — № 4. — С. 62–65.

О.В. Шуліга-Недайхлебова

Інститут онкології АМН України, Київ

Ангіогенез — вплив на перебіг пухлинного процесу та мішень для патогенетичного лікування

Angiogenesis: influence on the tumor process course and a target for pathogenetic treatment

Пошук вирішальних факторів прогнозування перебігу злоякісного пухлинного процесу має фундаментальне та прикладне значення в практичній онкології.

Метою даної роботи було визначити вплив стану васкуляризації злоякісних пухлин (ЗП) різного гістогенезу на перебіг хвороби.

Систематизація й узагальнення результатів кількох тисяч патогістологічних досліджень в аспекті вивчення стану васкуляризації ЗП: меланоми шкіри, карциноми язика, стравоходу, шлунка, грудної залози, матки, яєчників, сарком кісток і м'яких тканин (операційний матеріал без попереднього антибластомного впливу) на підставі виконання НДР, дисертаційних робіт свідчить, що поряд із двома основними факторами прогнозу (стадія хвороби та радикалізм операцій) не менш суттєвим є третій фактор — стан васкуляризації пухлини. Представлена схема базується на інтегрованому клініко-морфологічному підґрунті уявлень щодо визначення подальшого перебігу злоякісного пухлинного процесу.

Стан		васкуляризації пухлин	Прогноз хвороби	Прогресування хвороби (рецидиви, метастази, летальність) протягом 2–5 років після виконання операцій
ангіогенезу пухлин на 1 полі зору мікроскопа	Кількість мікросудин			
Понад 50	Висока	Ппервас	Поганий	Понад 50% випадків
Менше 20	Низька	Пповаск	Задовільний	Менше 30% випадків

Примітка: В 3 гістологічних зрізах пухлини підраховується максимальна сумарна кількість венозних і лімфатичних мікросудин, що знаходяться в 1 полі зору мікроскопа.

Випадки, де кількість мікросудин ЗП варіює в інтервалі (менше 20 і більше 50) є так званою «сірою зоною», коли прогностичне значення фактора васкуляризації ЗП для оцінки перебігу хвороби втрачає свою вирішальність. У порядку критичного осмислення цієї схеми слід вказати, що вона враховує ад'ювантні лікувальні заходи після виконання операцій.

Таким чином на підставі морфологічного аналізу біоптатів ЗП, у випадках встановлення стану їх гіперваскуляризації застосування передопераційних засобів антиангіогенної терапії (блокатори кровоплину, інгібітори ангіогенезу) є патогенетично обґрунтованим і клінічно доцільним як компонент комплексного лікування.

В.О. Щурський, О.В. Ковальський,
О.М. Постовітенко

*Вінницький обласний клінічний онкологічний
диспансер,*

*Вінницький державний медичний університет
і.м. М.І. Пирогова*

Переваги роботи відділення променевої терапії за системою «єдиного» радіолога

Advantages of work at radiation therapy department according to the system of a «single radiologist»

Нині проблемою організації онкологічної допомоги населенню є пошук нових раціональних підходів щодо оптимізації роботи відділення променевої терапії (ПТ).

Відділення ПТ Вінницького обласного клінічного онкологічного диспансеру розраховане на 80 ліжок і обслуговує в середньому 171300 людей, які мешкають в області.

До структури відділення входять:

блок дистанційних гамма-терапевтичних апаратів АГАТ-Р та АГАТ-С;

блок контактної гамма-терапії АГАТ-ВУ;

блок рентгенотерапевтичних апаратів РУМ-17 та РТА-02.

Топометрична підготовка в більшості випадків проводиться за результатами спіральної комп'ютерної томографії. Дозиметричне планування ПТ виконують із використанням системи «Радграф». За штатним розкладом у відділенні працює 15 лікарів-променевих терапевтів.

У Вінницькій області, як і взагалі в Україні, з кожним роком зростає онкозахворюваність. Так, у 2005 році вона склала 349,1 на 100 тис. населення.

Щороку збільшується кількість хворих, які потребують ПТ. У 2005 році, наприклад, променеве лікування отримало 2372 особи, або 32,5 % від загального числа онкохворих, які лікувалися в онкодиспансері; в 2004 році — 2343 (35,3 %), в 2003 році — 2280 (34 %) хворих.

У зв'язку з перенавантаженням відділення і його неспроможністю у госпіталізації всіх хворих виникла гостра необхідність ефективного використання ліжкового фонду. Так, в 2005 році 23 % пацієнтам ПТ проводили амбулаторно, а 27 % — ПТ проведена при їх перебуванні в різних відділеннях диспансеру (урологічному, відділенні пухлин голови та шиї, торакальному, хірургічному). До 1981 року робота у відділенні ПТ була організована згідно з наказом МОЗ України №1004 від 11.11.1977 року.

Клінічне ведення хворих здійснювали лікарі-радіологи, ставки яких були закріплені за наявною кількістю ліжок у відділенні. Так, 1 радіолог проводив лікування 20 хворих в стаціонарі та обслуговував 2—

3 «активних» ліжки. Променеве навантаження цей лікар отримував за рахунок кюрі-терапії онкогінекологічних та проктологічних хворих. Телегамма-терапію цих хворих проводили інші лікарі-радіологи, ставки яких були закріплені за кабінетами дистанційної ПТ. При цьому кожний із лікарів отримував променеве навантаження, виконуючи телегамма-терапію 20—25 хворим. Така організація лікування одного хворого двома лікарями призводила до неузгодженості дій лікарів, порушення методики лікування, особливо при підведенні сумарних доз поєднаної ПТ та медикаментозного лікування. Крім цього лікар, який проводив лише дистанційну гамма- та рентгенотерапію, втрачав досвід клінічного ведення хворих.

З 1981 року у відділенні ПТ впроваджено лікування хворих за системою «єдиного» радіолога, що дало змогу більш ефективно використовувати ставку лікаря. Робота відділення ПТ організована відповідно до наказу МОЗ України №340 від 28.11.1997 року.

На даний період кожний лікар відділення проводить: клінічне ведення і ПТ 10—12 пацієнтам за день; лікування хворих з усіма локалізаціями злоякісних пухлин, які підлягають ПТ, включаючи онкогінекологічну патологію;

всі лікарі-радіологи володіють методиками роботи на встановленій у відділенні апаратурі, зокрема на шланговому апараті АГАТ-ВУ. В середньому один лікар виконує 5—6 внутріпорожнинних укладок за тиждень;

кожний лікар-радіолог бере участь у топометричній підготовці хворого разом із рентгенологом, з інженером-фізиком розробляє дозиметричний план ПТ за допомогою системи «Радграф»;

всі лікарі відділення згідно з графіком виконують консультативну роботу — проводять відбір хворих в поліклініці, а також консультації пацієнтів у закріплених за лікарями-радіологами відділеннях онкологічного диспансеру для ПТ, беруть участь у складанні плану комбінованого та комплексного лікування онкохворих.

У середньому кожний лікар-променевий терапевт консультує 2—4 хворих в день. У відповідності до наказу МОЗ України №340 нами було розраховано професійне навантаження на одну ставку лікаря-променевого терапевта. В 2004—2005 роках навантаження складало 37—38 одиниць на день.

Викладені вище дані свідчать про такі переваги роботи радіологічного відділення за системою «єдиного» радіолога:

рівномірно розподіляється променеве навантаження на лікаря протягом року;

забезпечує при необхідності рівноцінну кваліфіковану заміну одного лікаря другим;

стабільно підтримує кваліфікацію променевого терапевта на високому рівні.

Т.П. Якімова, І.М. Пономарьов

*Інститут медичної радіології
і.м. С.П. Григор'єва АМН України,
Харків*

Результати використання локального опромінювання раку грудної залози при органозберігальному лікуванні **The results of local radiation application at organ-preserving treatment of breast cancer**

Рак грудної залози (РГЗ) стає все більш актуальною проблемою сучасної онкології і променевої терапії, оскільки спостерігається зростання захворюваності та смертності (59–60 %) при практично стабільній 5-річній виживаності [1]. По всьому світі вчені і клініцисти розробляють і впроваджують все більш довершені методи профілактики, діагностики та лікування раку даної локалізації. Останнім часом все частіше в поле зору онкологів потрапляє генетично запрограмована загибель клітин — апоптоз, який вчені та клініцисти намагаються підсилити для більшої ефективності передопераційних методів дії на пухлину з метою максимально можливої девіталізації [2].

Нами запропонований і апробований новий метод променевої терапії РГЗ для комплексного лікування при органозберігальних операціях [3, 4], вплив якого на апоптоз ще не вивчався.

Метою даного дослідження є клініко-морфологічне вивчення ефективності передопераційної променевої терапії РГЗ запропонованим методом та його вплив на апоптоз.

Клініко-морфологічне дослідження проведено у 28 хворих на РГЗ, лікування яких починалося з передопераційного курсу променевої терапії (ПТ) методом крупного фракціонування дози на грудну залозу СОД 25 Гр з локальним опромінюванням пухлини СОД 34 Гр, пахових лімфовузлів — СОД 20 Гр з подальшим виконанням органозберігальної операції. У післяопераційному періоді хворим був проведений курс ПТ на шляхи регіонарного лімфовідтоку за загальноприйнятими методиками. Вік хворих становив 44–78 років, медіана — 62,0 року, середній вік — $60,20 \pm 2,38$ року.

Контрольну групу склали 42 хворі на РГЗ, у яких лікування починали з оперативного втручання.

Ад'ювантна поліхемотерапія була проведена всім хворим на РГЗ, у яких при гістологічному дослідженні видаленого препарату були виявлені метастази у лімфатичних вузлах.

Для морфологічної характеристики променевого патоморфозу ми користувалися розробленими критеріями, представленими в роботі Якімової Т.П. та Таран Н.М. [5]. Апоптичний індекс визначали част-

кою клітин, серед 100 досліджуваних, яким властиві морфологічні ознаки.

Аналіз результатів передопераційного опромінювання РГЗ СОД 34 Гр при використанні короткого курсу в ритмі крупного фракціонування з одноразовою осередковою дозою на грудну залозу 5 Гр з додатковим опромінюванням пухлини в РОД 3 Гр ми проводили вперше, оскільки цей метод ПТ нами розроблений і впроваджений в практику клініки інституту [4].

Вивчення променевого патоморфозу пухлин у 28 хворих на РГЗ показало, що найчастіше виявлявся часточковий рак — 15 (53,56 %) випадків, на другому місці за частотою був протоковий — 9 (32,15 %) випадків. Медулярний і тубулярний раки нами зареєстровані з однаковою частотою — по 2 випадки кожен, що склало по 7,14 %. Під впливом ПТ у більшості хворих виявлений помірний ступінь ушкодження пухлини на тканинному рівні, який оцінювався за 4-бальною системою і дорівнював $1,96 \pm 0,12$ у.о. Після променевого лікування пухлина втрачала $49,00 \pm 3,47$ % свого об'єму. Ступінь променевого ушкодження на клітинному рівні, тобто вираженість дистрофічних змін у пухлинних клітинах, що оцінюється за 3-бальною системою, також був помірно вираженим і складав у середньому $2,00 \pm 0,53$ у.о. З розвитком променевих ушкоджень у клітинах виникали зміни різноспрямованого характеру. Більшість пухлинних клітин збільшувалася в розмірах, в них розвивалася гідропічна дистрофія з появою вакуолей в цитоплазмі або жирова дистрофія, яка виявлялася у вигляді жирових крапель в цитоплазмі та ядрі. У частини клітин починалися літичні зміни — клітини втрачали межі цитоплазми, вони розпливалися й гинули цілими групами й комплексами.

В інших клітинах, навпаки, зміни мали коагуляційний характер. Клітини зменшувалися в розмірах, їх ядра зморщувалися, починали посилено адсорбувати фарбу, а потім гинули через апоптоз і фрагментоз. В окремих осередках низькодиференційованих пухлин виникли некрози.

Використання ПТ у ритмі крупного фракціонування з СОД 34 Гр знижувало проліферативну активність пухлини до найменших величин. Мітотичний індекс (МІ) у цій групі пухлин, у середньому, знизився до $2,33 \pm 0,63$ ‰, тобто в 6 разів порівняно з неопроміненими пухлинами ($13,79 \pm 1,10$ ‰), а кількість патологічних мітозів (ПМ) зросла в 2 рази — до $78,25 \pm 9,38$ % порівняно з $39,19 \pm 2,33$ % в неопромінених пухлинах [6].

При цьому ритмі опромінювання характер клітинних реакцій був досить пригніченим і в умовних одиницях (за 3-бальною системою) складав $1,56 \pm 0,67$. Колагенові волокна в пухлинах ставали склерозова-

Порівняльний аналіз патоморфозу РГЗ у хворих з наявністю і відсутністю метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах

Група хворих з пухлинами	Кількість хворих, абс/%	Ступінь, умов. од.		Характеристика строми пухлини, умов. од.	МІ, %	ПМ, %
		променевого ушкодження	дистрофічності клітин			
Без регіонарних метастазів	13/57,65	2,10± 0,06	2,00± 0,12	1,71 ± 0,07	2,00± 0,57	79,25 ± 4,99
З регіонарними метастазами	15/42,35	1,75 ± 0,19	2,00± 0,24	1,40± 0,14	4,5 ± 0,71*	69,70± 5,26
Всього	28/100	1,96 ± 0,12	2,00± 0,16	1,56 ± 0,09	2,33 ± 0,63	78,25 ± 4,38

Примітка. * — між групами відмінності вірогідні, $p < 0,05$.

ними, щільними, широкими, розпливчастими, втрачали волокнисту структуру, накопичували нейтральні глікозаміноглікани. Пластичні властивості сполучної тканини були пригнічені, кількість фібробластів — мінімізованою, фіброцитів також було небагато, вони були дрібними, зморщеними, позбавленими пластичних властивостей.

Метастази в регіонарні лімфатичні вузли аксилярної ділянки виявлені у 15 з 28 хворих, тобто в 53 % випадків. Відомо, що метастазують пухлини, які мають більш злоякісні біологічні властивості. У нашому дослідженні це були пухлини нижчого ступеня диференціювання, ніж ті, які не прометастазували. До того ж у хворих траплялися порушення бар'єрних функцій строми пухлинного ложа або імунодефіцит; зареєстровано також багато інших чинників. Нами роздільно вивчений променевий патоморфоз пухлин у хворих на РГЗ з метастазами і без метастазів у регіонарні лімфатичні вузли. Дані цих досліджень представлені в таблиці.

Як видно з даних, представлених в таблиці, вірогідні відмінності показників виявлені тільки відносно проліферативної активності пухлини. Мітотична активність пухлин без метастазів в 2 рази менша, ніж у пухлинах, які прометастазували в регіонарні лімфатичні вузли. Разом з тим, практично за всіма показниками, за винятком ступеня променевого ушкодження на клітинному рівні, тобто дистрофічних змін в клітинах пухлини, у групі хворих з регіонарними метастазами є тенденція до зниження. Таким чином, різниця в біологічних властивостях пухлин все ж виявляється. Відомо, що низькодиференційовані пухлини мають велику мітотичну активність, і наше дослідження ще раз підтвердило це. Втім властивості їм більшої радіочутливості ми не виявили. Це можна деякою мірою пояснити більш пригнічувальними бар'єрними властивостями пухлин і більш великим вмістом гіпоксичних клітин, які, як відомо, є радіорезистентними. Про це свідчить нижчий ступінь променевого ушкодження на тканинному рівні.

Апоптозний індекс (АІ) в інтактних пухлинах вивчений у 42 хворих на РГЗ і складав $0,68 \pm 0,04$ %. В пухлинах, що піддавалися передопераційній ПТ з локальним опромінюванням пухлини в СОД 34 Гр, АІ збільшився до $4,53 \pm 0,86$ %, $p < 0,05$. При цьому ми не виявили різниці в показниках АІ в пухлинах

з метастазами ($4,07 \pm 0,72$ %) і без метастазів в регіонарні лімфатичні вузли ($4,71 \pm 0,46$ %). Разом з тим, у хворих без метастазів після ПТ явища апоптозу в пухлині були виявлені у 100 % випадків, а за наявності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах апоптоз реєструвався у 66,67 % випадків, що абсолютно відповідає частоті виявлення апоптозу в інтактних пухлинах.

Загалом, оцінюючи результати передопераційного опромінювання РГЗ сумарною осередковою дозою 34 Гр при використанні короткого курсу в ритмі крупного фракціонування з одноразовою осередковою дозою на грудну залозу 5 Гр з додатковим опромінюванням пухлини в РОД 3 Гр, можна зробити висновок, що цей метод є ефективним, оскільки девіталізує пухлини і дає досить високий показник виживаності. Хоча й спостерігалася висока частота метастазування у регіонарні лімфатичні вузли (50 % випадків), 5-річна виживаність у цих хворих склала 78,57 % (22 з 28 хворих здорові протягом 5-річного спостереження). У групі хворих без метастазів у регіонарні лімфатичні вузли 5-річна виживаність склала 84,62 %, а в групі з наявністю метастазів — 73,33 %. В обох групах протягом 5 років здорові по 11 пацієнтів.

Таким чином, можна зробити висновок, що променева терапія з використанням локального опромінювання зі збільшенням сумарної осередкової дози є ефективним методом девіталізації пухлин. Використання запропонованого методу значно посилює індукцію апоптозу в пухлинах РГЗ, а при виконанні органозберігальних операцій цей метод є вельми ефективним не тільки при локальному процесі, але й при виході його за межі грудної залози (за наявності регіонарних метастазів).

Література

1. Заридзе Д. Епидемиология и скрининг рака молочной железы // *Вопр. онкол.* — 2003. — № 4–5. — С. 489–495.
2. Митряева Н.А., Поповская Т.Н., Старенький В.П., Симонова Л.И. Пути активации апоптоза в аспекте повышения эффективности лучевой терапии // *Матер. III съезда онкол. стран СНГ, Беларусь, Минск, 25–28 мая, 2004 г.*, — Т. II. — С. 128–131.
3. Пономарьов І.М. Ефективність комбінованого лікування початкових стадій раку молочної залози з використанням органозберігальних хірургічних втручань // *УРЖ* — 1999. — Т. VII, вип. 1. — С. 66–67.

-
4. Патент №48580А UA, МПК7 А61 №5/10. Спосіб комплексного лікування хворих на рак грудної залози I та II стадії / Пилипенко М.І., Сухіна О.М., Якімова Т.П., Грищенко Т.П. — Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України. — З. № 2001107054 від 17.10.2001.
 5. Якімова Т.П., Таран Н.М. Макро-мікроскопічні критерії прогнозу раку молочної залози // УРЖ. — 1995. — Т. III, вип. 3. — С. 223–227.
 6. Якімова Т.П., Пономарьов І.М., Кононенко О.К. Особливості ультраструктури раку грудної залози в залежності від ритмів променевої терапії // УРЖ. — 2001. — Т. IX, вип. 3. — С. 287–291.