

**Науково-практична конференція УТТРО  
«Актуальні питання радіаційної онкології»  
18–19 вересня 2008 року,  
Херсон**

**Scientific practical USTRO conference  
Urgent issues of radiation oncology  
September 18-19, 2008,  
Kherson**

**Матеріали конференції  
Proceedings of the Conference**

---

## Показник авторів публікацій конференції

- Абдуллаєв Р.Я. 267, 269  
Аверкин Ю.И.\* 358  
Артемова Н.А. 271, 275, 335  
Барановська Л.М. 301  
Барановский О.А. 290  
Башеєв В.Х. 277  
Білинський Б.Т. 321  
Бондар Г.В. 277  
Бондаренко С.Г. 289  
Бублик В.С. 337  
Ваганов Н.В. 281  
Важенин А.В. 281, 283, 286  
Важенин И.А. 281  
Важенина Д.А. 281  
Васильченко Т.О. 308  
Вашкевич Л.Б. 299  
Височина І.Ф. 369  
Вівчаренко Ю.К. 287  
Воробейчикова О.И. 271, 275  
Галай О.О. 289  
Гацкевич Г.В. 358, 362  
Гедревич З.Э. 290  
Гладков О.А. 286  
Говоруха Т.М. 311, 337  
Голубовский А.И. 362  
Горлеку Ф.Н. 269  
Демченко В.Н. 340  
Добровольський М.А. 292  
Доценко Н.П. 301  
Дукач В.А. 321  
Думанський Ю.В. 294  
Дъоміна Е.А. 296, 298  
Єрмілова С.Ю. 330  
Живецька Л.Ф. 316  
Забобоніна Л.В. 345, 350  
Залудзкий И.В. 299  
Золотухін С.Е. 277  
Іванкова В.С. 296, 298, 301, 305  
Івчук В.П. 337  
Іщенко Р.В. 294  
Казмірук О.В. 319  
Калантаев Д.Б. 281  
Кіхтенко І.М. 364  
Клименко О.В. 311  
Комендант В.В. 294, 330  
Конанихін В.І. 308  
Коротинська Л.В. 292  
Костінський І.Ю. 287  
Котилевська В.І. 369  
Кравець А.І. 321  
Кравчук С.Ю. 309  
Крижанівська Г.Є. 287  
Кругова І.М. 319  
Крутилина Н.И. 271, 299  
Кузнецова А.И. 283  
Куква Н.Г. 324, 329  
Кулініч Г.В. 350  
Курило Г.О. 301  
Лазар Д.А. 311, 316  
Лех А.А. 332, 369  
Лічман М.О. 329  
Лукина Е.Ю. 283, 286  
Лянна О.Л. 314  
Матвієвська Л.В. 308  
Марченко А.В. 340  
Машевский А.А. 271, 299, 358  
Мечев Д.С. 316, 337  
Минайлло И.И. 271, 275, 299, 335  
Міхановський О.А. 319, 353  
Мокичев Г.В. 283  
Мриглоцький М.М. 321  
Мунасипов Э.Э. 283  
Немальцова О.А. 350  
Олейников К.М. 324  
Остапяк І.М. 287  
Отрощенко І.П. 305  
Ошарин В.В. 335  
Панов О.В. 342  
Пасальський І.В. 277  
Петрух Л.І. 321  
Поздняков С.А. 267  
Пономарьова А.В. 277, 329  
Пономарев І.М. 367  
Понсе А. 277  
Раєць І.Г. 287  
Рыбалова С.К. 358  
Рыкованов Г.Н. 283  
Рябченко Н.І. 292  
Свинаренко А.В. 326  
Семікоз Н.Г. 277, 294, 324, 329, 330  
Сергієнко Н.С. 332, 369  
Сергієнко С.Н. 332, 369  
Серъогіна Н.М. 369  
Синайко В.В. 335  
Синюшкіна Л.М. 337  
Слабодчиков М.Є. 342  
Слободянюк О.В. 319  
Соколовська М.В. 337  
Сокур І.В. 340  
Соломахіна І.В. 277  
Спузяк Р.М. 342  
Старенький В.П. 345  
Стегній В.О. 342  
Стернюк Ю.М. 347  
Сухіна О.М. 345, 350  
Сухін В.С. 353  
Таварткіладзе Н.Є. 292  
Тараненко М.Л. 294  
Тарутин И.Г. 290, 358, 362  
Теряник В.Г. 324, 330  
Тюменцева Ю.В. 330  
Удатова Т.В. 305  
Фефелова І.І. 330  
Фруль А.Н. 340  
Фурманчук Л.А. 335  
Хворостенко М.І. 314, 364  
Хоружик С.А. 275  
Храновська Н.М. 301  
Хруленко Т.В. 301, 305  
Чеботарьова Т.І. 311  
Чеканова С.В. 342  
Чибісов Л.П. 332, 369  
Чистякова Л.В. 330  
Чорна В.І. 314  
Шанько Ю.Г. 335  
Шарабура Т.М. 286  
Шевченко Г.М. 301, 305  
Шкондін О.М. 332  
Шумило А.О. 324  
Шустов І.Б. 345  
Якимова Т.П. 367

\* Прізвища авторів з Росії та Білорусії подані в написанні оригіналу

Р.Я. Абдуллаєв, С.А. Поздняков  
Харківська медична академія післядипломної освіти

## Диференційна діагностика раку ендометрія за допомогою трансвагінальної ехографії

### Differential diagnosis of the endometrium cancer with transvaginal echography

**Summary.** The comparative retrospective analysis of histologically verified echograms of 37 menopausal females with hyperplasia and 49 with endometrium cancer has been done. Seven signs were defined as principal ultrasonic symptoms for differential diagnosis of these diseases.

It was established that diagnostic value of separate symptoms is small ( $p < 0.05$  and  $p < 0.01$ ) and at their combined usage (4–5 symptoms) the diagnosis precision in small group of patients may reach 100 per cent.

**Key words:** echogram retrospective analysis, ultrasonic symptoms.

**Резюме.** Проведен сравнительный ретроспективный анализ эхограмм 37 женщин в менопаузе с гиперплазией и 49 больных раком эндометрия, подтвержденными гистологически. Как основные ультразвуковые симптомы дифференциальной диагностики этих заболеваний были взяты 7 признаков. Установлено, что диагностическая ценность отдельно взятых симптомов невелика ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ ), а при их сочетанном использовании (4–5 симптомов) точность диагностики в небольшой группе больных может достигать 100 %.

**Ключевые слова:** ретроспективный анализ эхограмм, ультразвуковые симптомы.

**Ключові слова:** ретроспективний аналіз ехограм, ультразвукові симптоми.

Точність діагностики раку ендометрія (РЕ), як свідчить література, залишається нині невисокою. Показано, що існує взаємозв'язок між величиною ризику наявності РЕ і товщиною М-еха у жінок в постменопаузі. Так А. Kurjak і співавт. [1] вважають патогномоничною для РЕ товщину ендометрія більше 8 мм при менопаузі та більше 5 мм — у постменопаузі. Інші дослідники, наприклад, I. Fistonic і співавт. не виявили вірогідних відмінностей у товщині ендометрія між групами з гіперплазією та карциномою [2]. За їх даними, в пацієнтів із постменопаузальними кровотечами товщина ендометрія складала: 6,2 мм при атрофії ендометрія, 12,4 мм — при звичайній гіперплазії, 13,4 мм — при комплексній гіперплазії та 14,1 мм — при карциномі. Середній вік хворих на карциному був вірогідно вищим (62 роки). Використовуючи товщину ендометрія 4 мм як критерій малігнізації, Bakour і співавт. дійшли висновку, що в жінок із постменопаузальною кровотечею товщина ендометрія менше 4 мм дозволяє з високою ймовірністю виключити можливість карциноми, однак товщина 4 мм не несе значущої інформативності про наявність або відсутність малігнізації [3].

При діагностиці РЕ суттєву роль може відіграти оцінка внутрішньої ехоструктури М-еха. На думку T. Dubinsky і співавт., тонкий гомогенний ендометрій є прогностичною ознакою доброкісності процесу, тоді як візуалізація неоднорідної ехоструктури завжди

потребує гістологічного дослідження для уточнення діагнозу [4]. Комбіноване використання трьох ехографічних критеріїв (товщина понад 5 мм, нерівний контур, неоднорідна ехоструктура) дозволило G. Weber і співавт. діагностувати карциному ендометрія з чутливістю, специфічністю, прогностичною цінністю позитивних та негативних результатів 97, 65, 80 і 94 % [5].

Можливість ехографічної оцінки зложісної інвазії в міометрії має велике значення. Так, за даними F. Olaya і співавт. [6], за наявності глибокої інвазії карциноми ендометрія в міометрії ( $> 50\%$ ) чутливість і специфічність методу трансвагінальної ехографії склали відповідно 91,4 та 84,8 %. Ці дані порівнянні із ефективністю МРТ без контрастування і незначно нижчі від МРТ з контрастуванням.

Навіть на фоні тонкого чи невізуалізованого ендометрія наявність рідини в порожнині матки в менопаузі підвищує ймовірність раку ендометрія [7]. Так, S. Li і співавт. [8] виявили рак ендометрія в 3,9 % пацієнтів із товщиною ендометрія більше 5 мм. За даними M. Briley і співавт. [9], при постменопаузальній кровотечі в 20 % пацієнтів з невізуалізованим ендометрієм мала місце карцинома. Науковці вважають, що в пацієнтів із постменопаузальною кровотечею при візуалізації тонкого ендометрія (менше 6 мм) можна уникнути біопсії, однак стовщеній і, що важливо, невізуалізований ендометрій є показником для біопсії. H. Krissi та співавт. [10] описали рак ендометрія при ехокартіні атрофії в поєднанні із серометрою, вважаючи, що остання може служити показанням до біопсії, оскільки компресія стінок матки при серометрі може приховувати патологічні зміни ендометрія.

Розрізняють 2 патогенетичні варіанти раку ендометрія: а) такий, що виникає на фоні гіперплазії ендометрія (РЕ-I) і б) на фоні ендометрія (РЕ-II).

Більшість авторів [11, 12] вважають основними ультразвуковими симптомами РЕ-I: товщину М-еха, більшу за половину товщини матки; нерівномірне стоншення міометрія; нерівність і нечіткість контурів; підвищенну ехогеність; неоднорідну внутрішню ехоструктуру; внутрішні рідинні включення; наявність рідини в порожнині матки.

Виявивши в жінки з постменопаузальною кровотечею такі ультразвукові симптоми, як невізуалізований ендометрій і рідину в порожнині матки, слід підозрювати в ней РЕ-II.

Метою нашого дослідження було вивчення діагностичної значущості ультразвукових симптомів при рапі ендометрія. Ми провели ретроспективний аналіз ехограм 49 хворих на рак ендометрія і 37 — на гіперплазію останнього, підтверджений гістологічно після вищірбання ендометрія чи оперативного втручання. Всі жінки віком 47–68 років (у середньому —  $48 \pm 6$  років) були в менопаузі. Ультразвукове досліджен-

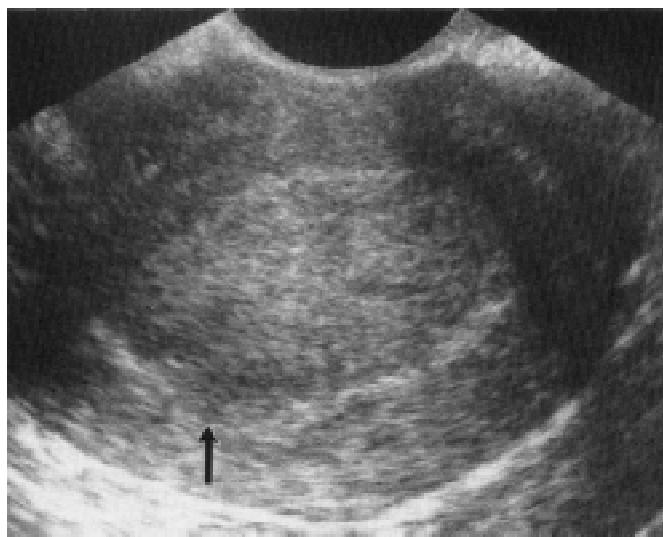


Рис. 1. Рак ендометрія. Стовщення ендометрія. Порушення цілісності базального шару (стрілка) — інвазія в міометрій

ня проводили на апаратах Sonoace 8000 (Medison), Voluson-730, Radmir Pro-30 за загально прийнятою методикою з візуалізацією ендометрія з допомогою трансвагінального способу.

Для оцінки діагностичної значущості нами виділені такі ультразвукові симптоми: товщина М-еха 6–8 мм, 9–12 і понад 12 мм; нерівність і нечіткість контурів; неоднорідна внутрішня ехоструктура; наявність рідини в порожнині матки; чарункувата структура ендометрія; нерівномірне стоншення міометрія; відсутність візуалізації ендометрія.

При диференційній діагностиці доброкісної залисто-кістозної гіперплазії (ЗКГ) і РЕ товщину М-еха 6–8 мм спостерігали в 21 (з 37 — 56,8 %) і 5 (з 49 — 10,2 %); 9–12 мм — у 13 (35,1 %) і 12 (24,5 %) та в 3 (8,1 %) і 32 (65,3 %) хворих відповідно. Видно, що збільшення товщини ендометрія підвищує ймовірність РЕ, але вірогідніше це ( $\rho < 0,001$ ) при величині М-еха більше 12 мм. Нерівність, нечіткість контурів ендометрія мала місце в 5 (з 13 — 38,5 %) хворих на ЗКГ і в 7 (з 12 — 58,3 %) хворих на РЕ при товщині М-еха 9–12 мм відповідно. Товщина М-еха більше 12 мм спостерігали в 2 (із 3 — 66,6 %) і 29 (з 32 — 90,6 %), а при товщині 6–8 мм — у 3 (з 21 — 14,3 %) і 4 (5 — 80,0 %) осіб відповідно. Неоднорідну внутрішню структуру реєстрували в 23 (із 37 — 66,6 %) і 29 (з 32 — 90,6 %) хворих відповідно ( $\rho < 0,01$ ). Наявність рідини в порожнині матки виявлено в 4 (10,8 %) хворих ЗКГ і 12 (24,5 %) — із РЕ відповідно. Чарункувата структура ендометрія траплялася в 24 (64,9 %) хворих із ЗКГ і в 35 (71,4 %) — із РЕ відповідно. Нерівномірне стоншення ендометрія виявлено виключно в хворих на РЕ з товщиною М-еха більше 12 мм. Ендометрій не візуалізувався в 5 (з 37 — 13,5 %) хворих із ЗКГ і 27 (з 49 —

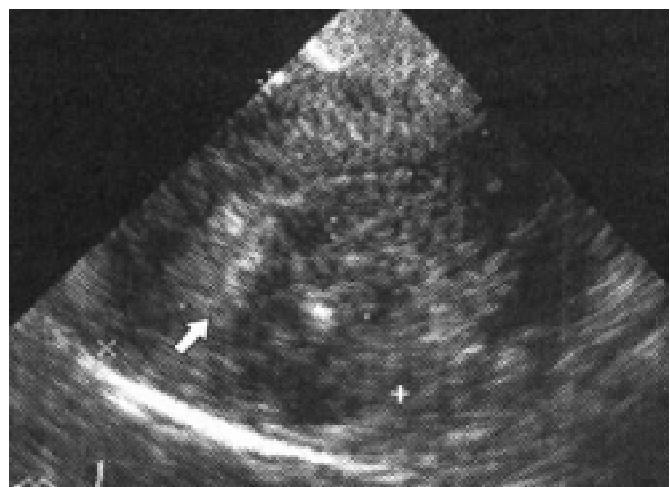


Рис. 2. Рак ендометрія. Стовщення ендометрія, погіршена візуалізація контуру базального шару (стрілка) — інвазія в міометрій на великий протяжності

55,1 %) — із РЕ ( $\rho < 0,01$ ). Поєднання таких симптомів як товщина М-еха понад 12 мм, нерівність і нечіткість контурів, рідина в порожнині матки та нерівномірне стоншення міометрія мали місце тільки при РЕ (рис. 1,2).

Таким чином, діагностична цінність окремо взятих ультразвукових симптомів у діагностиці РЕ невелика, але їх комплексне використання значно підвищує ефективність діагностики.

#### Література

1. Kurjak A., Kupesic S. // The Parthenon publishing group. — New York. — London. — 2000. — P. 161–178.
2. Fistonic I., Hodek B., Klarić P., Jokanovic L., Grubisic G., Ivicevic Bakulic T. // J. Clin. Ultrasound. — 1997. — 25(8): 431–435.
3. Bakour S.H., Dwarakanath L.S., Khan K.S., Newton J.R., Gupta J.K. // Obstet Gynecol Scand. — 1999. — 78(5): 447–451.
4. Dubinsky T.J., Stroehlein K., Abu Ghazze Y., Parvey H.R., Maklad N. // Radiology. — 1999. — 210(2): 393–397.
5. Weber G., Merz E., Bahlmann F., Rosch B. // Ultrasound Obstet Gynecol. — 1998. — 12(4): 265–270.
6. Olaya F.J., Dualde D., Garcia E., Vidal P., Labrador T., Martinez F., Gordo G. // Eur. J. Radiol. — 1998. — 26(3): 274–279.
7. Bedner R., Rzepka Gorska I. // Ginekol. Pol. — 1998. — 69(5): 237–240.
8. Li S., Gao S. // Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih. — 1997. — 32(1): 31–33.
9. Briley M., Lindsell D.R. // Clin. Radiol. — 1998. — 53(7): 502–505.
10. Krissi H., Bar Hava I., Orvieto R., Levy T., Ben Rafael Z. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 1998. — 77(2): 245–247.
11. Демидов В.Н., Гус А.И. Ультразвуковая диагностика гиперпластических и опухолевых процессов эндометрия // Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В.В. Мит'ковой, М.В. Медведева — Т. 3. — М: Видар, 1997. — С. 175–201.
12. Зыкин Б.И. Стандартизация допплерографических исследований в онкогинекологии // Автореф. дис. ... д. мед. наук. — М., 2001. — 275 с.

Р.Я. Абдуллаєв, Ф.Н. Горлеку

Харківська медична академія післядипломної освіти,

Харківський Національний медичний університет

## Ультразвукова діагностика метастазів печінки

### Ultrasound diagnosis of metastases to the liver

**Summary.** Eleven ultrasonographic types of metastases to the liver and the most characteristic of them typical for definite types of malignancy were established.

**Key words:** ultrasonography, metastases to the liver.

**Резюме.** Установлены 11 эхографических типов метастазов в печени и наиболее характерные из них, свойственные определенным типам злокачественного процесса.

**Ключевые слова:** ультразвуковое исследование, метастазы в печени.

**Ключові слова:** ультразвукове дослідження, метастази в печінці.

Печінка — друге за частістю місце локалізації метастазів раку після лімфатичних вузлів [1]. Це зумовлене не тільки її рясним подвійним кровопостачанням, але й гуморальними чинниками, що сприяють росту гепатоцитів. Чарункувата структура синусоїального ендотелію органа створює сприятливі умови для прикріплення пухлинних емболів у просторі Діссе [2]. У Європі і США осередкові ураження печінки з більшим ступенем імовірності вважають метастатичними, ніж зумовленими первинними пухлинами. Метастатичне ураження печінки можливе при будь-яких локалізаціях первинного осередку злойкісного новоутвору, але найтиповішими джерелами є: ободова кишка, підшлункова залоза (ПЗ), шлунок, грудні залози (ГЗ), легеня, шийка матки, яєчники, нирки [3–6, 7].

Більшість метастазів у печінці множинні (у 77 % хворих) і лише 10 % — поодинокі. Множинні пухlinи часто мають різні розміри, що вказує на поетапне висівання пухлин. Метастази в процесі росту стискають прилеглу паренхіматозну тканину печінки, викликаючи атрофію й утворюючи сполучно-тканинний прошарок. Великі метастази при рості часто потребують посиленого кровопостачання, внаслідок чого розвивається киснева недостатність і некроз у центрі ураження [4, 8]. Майже в 50 % хворих із метастазами в печінці спостерігаються клінічні ознаки гепатомегалії чи асциту; тести функції печінки, як правило, нечутливі та неспецифічні [9].

На частість виникнення і форму печінкових метастазів впливають такі фактори: вік і стать пацієнта, первинне джерело ураження, гістологічний тип і «вік» новоутвору. Такі пухlinи, як рак товстої кишки, енteroхромафінома і печінково-клітинний рак (ПКР) можуть проявлятися поряд із ураженнями, розміщеними в межах печінки. Більшість пухлин, що метастазують у печінку, наприклад, рак грудній залози і легень, часто поширяються водночас і в інші органи [2]. Середній вік хворих з різними видами раку та-

кий: рак товстої кишки — 71 рік, прямої кишки — 69, грудній залози — 30–70 років.

Аналізуючи дані 9700 розгинів, 10736 померлих від первинного раку, Pickren і співавт. встановили у 41 % з них метастази в печінці [2]. За їх даними, такі метастази дають пухlinи ПЗ (75,1 %), ГЗ (60,6 %), жовчного міхура й жовчовивідних шляхів (60,5 %), товстого кишечника і прямої кишки (56,8 %) та шлунка (48,9 %). При рапі ГЗ печінка рідше буває первинним органом-мішеню. Вона може бути єдиним органом, де зустрічаються метастази пухlin з товстого кишечника або прямої кишки, ПКР і нейроендокринних пухlin. Множинні метастази можуть призводити до збільшення печінки, нерівності її поверхні, змін форми. Ці симптоми неспецифічні і також можуть спостерігатися при кістозному фіброзі чи інфільтрації печінки. Множинні вузли різної структури у печінці практично завжди присутні при метастазах [10].

Метою роботи було вивчення взаємозв'язку між ультразвуковою картиною метастазів у печінці та локалізацією первинного осередку злойкісного новоутвору.

Ми проаналізували ехограми 176 хворих із метастазами в печінці. Зіставляли ультразвукову картину метастазів з локалізацією первинного осередку. Вік обстежуваних становив 36–76 років, у середньому —  $48 \pm 6$  років. При визначенні ехографічних варіантів метастазів ураховували: ехогенність, ехоструктуру, наявність гіпо- чи гіперехогенної облямівки, локалізацію осередків відносно капсули печінки, васкуляризацію при колъоровому чи енергетичному допплерівському дослідженні. Ехогенність метастазів залежить від клітинної будови, ступеня проростання тканини, наявності чи відсутності некрозу, фіброзу, жирового переродження і наявності кровоносних судин у пухlini. Метастази можуть бути ускладнені крововиливами, некрозом, що призводить до незвичайних змін у їх ехоструктурі та формі [10].

Ультразвукове дослідження проводили на апаратах Voluson-730, Aloka-630, Radmir Pro-30 за загальноприйнятою методикою з візуалізацією всіх 8 сегментів печінки.

При ультразвуковому дослідженні печінки ми виявили 11 ехографічних типів метастазів у печінці:

- гіпоехогенні;
- гіперехогенні;
- ізохогенні;
- за типом бичачого ока;
- за типом мішени;
- неоднорідні;
- дифузні чи інфільтративні;
- з розпадом у центрі;
- кістоподібні;
- кальциновані;
- гіпо-ізохогенні з гіперехогенним кільцем.

Серед найпоширеніших первинних джерел метастазів печінки відзначено пухlinи товстої кишки (47 випадків — 26,7 %), шлунка (26 — 14,8 %), ПЗ

(19 — 10,8 %), ГЗ (16 — 9,1 %), легені (15 — 8,5 %), шийки матки (13 — 7,4 %), гепатоцелюлярний рак (12 — 6,8 %), лімфома (11 — 6,2 %), нирковоклітинний рак (7 — 4,0 %), рак яєчників (6 — 3,4 %), лейоміосаркоми (4 випадки — 2,3 %).

Гіпоехогенні метастази зустрічалися в 39 (22,2 %) випадках і характеризувалися наявністю в паренхімі печінки поодиноких або множинних новоутворів кулястої форми з чітким безперервним контуром, однорідної структури, зі зниженням відбиттям ехосигналів (рис. 1). Вони мали місце в 12 (із 39 — 30,8 %) випадках лімфоми, 10 (25,6 %) — раку ПЗ, 6 (15,4 %) — гепатоцелюлярного раку, 5 (12,8 %) — раку легені, 3 (7,7 %) — шийки матки, 2 (5,1 %) — ГЗ, 1 (2,6 %) — шлунка відповідно.

Гіперехогенні метастази відзначали в 32 (18,2 %) випадках. Для них була характерна наявність у паренхімі печінки поодиноких чи множинних новоутворів кулястої форми з чітким безперервним контуром, однорідної структури та підвищеним відбиттям ехосигналів (див. рис. 1). Їх виявлено в 15 (з 32 — 46,9 %) випадках аденокарциноми товстої кишки, 7 (21,9 %) — гепатоцелюлярного раку, 6 (18,7 %) — раку ГЗ, 4 (12,5 %) — нирковоклітинного раку.

Ізохогенні метастази мали місце в 23 (11,9 %) випадках і ідентифікувалися завдяки мас-ефекту, що проявляється нерівністю поверхні печінки при їх субкапсулярному розташуванні, зміщенням чи здавленням жовчного міхура і внутріпечінкових жовчних проток, кровоносних судин, а також наявністю гіпо-ехогенної облямівки при глибокій локалізації (рис. 2). Їх спостерігали у 8 (з 23 — 34,8 %) випадках аденокарциноми товстої кишки, 6 (26,1 %) — гепатоцелюлярного раку, 5 (21,7 %) — раку ГЗ, 4 (17,4 %) — нирковоклітинного раку.

Метастази за типом бичачого ока, виявлені в 17 (9,7 %) випадках, характеризувалися наявністю гіпо-ехогенного центру, оточеного гіперехогенною зоною (див. рис. 2). Їх зареєстровано в 10 (з 17 — 58,9 %) випадках раку легені, 4 (23,5 %) — товстої кишки, 3 (17,6 %) — гепатоцелюлярного раку.

Метастази за типом мішені діагностовано в 15 випадках (8,5 %). Для них був властивим гіперехогений центр, оточений гіпоехогенним кільцем (рис. 3). Вони зафіксовані в 6 (з 15 — 40,0 %) випадках раку легені, 4 (26,7 %) — ГЗ, 3 (20,0 %) — товстої кишки, 2 (13,3 %) — гепатоцелюлярного раку.

Неоднорідні метастази мали місце в 13 (7,4 %) випадках і характеризувалися наявністю гіпо-гіперехогених ділянок у структурі вогнищ (див. рис. 3). Їх виявлено в 7 (з 13 — 53,8 %) випадках раку ГЗ, 2 (15,4 %) — товстої кишки, 1 (7,7 %) — гепатоцелюлярного раку, 1 (7,7 %) — раку шлунка, 1 (7,7 %) — ГЗ, 1 (7,7 %) — раку легені.

Дифузні чи інфільтративні метастази спостерігали в 11 (6,2 %) випадках, вони нагадували зміни при цирозі печінки (рис. 4). Такі метастази реєстрували в 6 (54,5 %) випадках раку ГЗ і 5 (45,5 %) — легені.

Метастази з розпадом у центрі, зареєстровані в 10



Рис. 1. На лівій частині ехограми видно гіпохогенні (M), на правій — гіперхогенні метастази (хрестики).

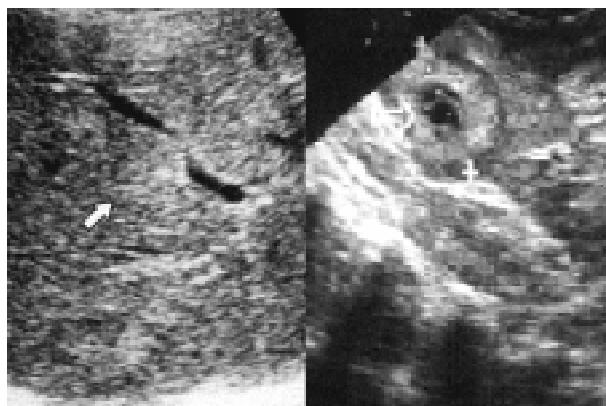


Рис. 2. На лівій частині ехограми візуалізується ізохогенний (стрілка), на правій — метастаз за типом бичачого ока (хрестики).

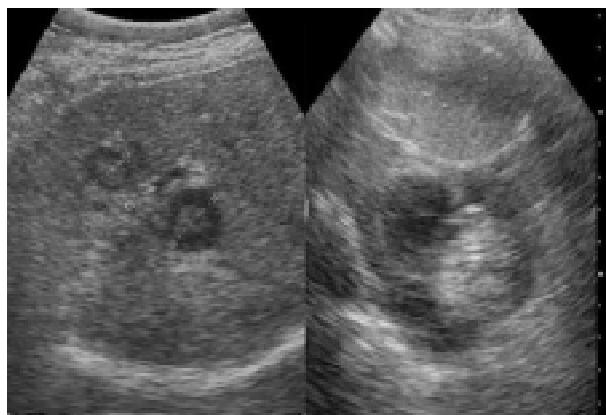


Рис. 3. На лівій частині ехограми видно метастази за типом мішені (хрестики), на правій — великий неоднорідний метастаз.

випадках, виглядали як гіперхогенні утворення з центральними анехогенними порожнинами не визначеної форми (див. рис. 4). Вони мали місце в 6 (60 %) плоскоклітинної карциноми та 4 (40 %) — лейоміосаркоми.

Кістоподібні метастази, виявлені в 9 (5,1 %) випадках, мали вигляд анехогенних утворів з нерівним і нечітким контуром, неоднорідною внутрішньою структурою, відсутністю капсули і дорсального псевдопідсилення (рис. 5). Їх зареєстровано в 4 (44,4 %) випадках раку товстої кишки, 3 (33,3 %) — яєчника, 2 (22,2 %) — ПЗ.



Рис. 4. На лівій частині ехограми видно дифузно-інфільтративні метастази, на правій — метастаз із розпадом у центрі (стрілочка)

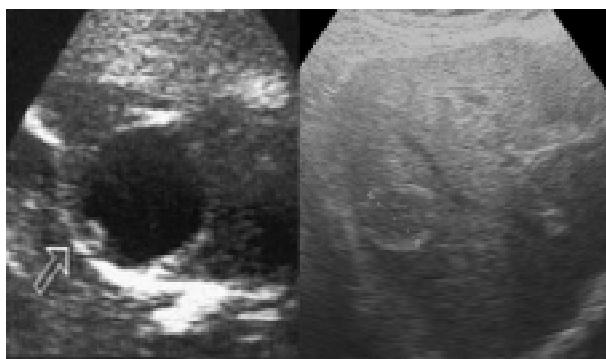


Рис. 5. На лівій частині ехограми візуалізується кістоподібний метастаз (стрілочка), на правій — гіпо-ізохогенний з гіперхогенним кільцем (хрестики)

Кальциновані метастази зустрічалися рідше — у 5 (2,8 %) випадках і виглядали як затінені ділянки. Це мало місце в 3 (60 %) випадках раку шлунка, 1 (20 %) — ГЗ та 1 (20 %) — товстої кишки.

Гіпо-ізохогенний із гіперхогенним кільцем рак, діагностований у 4 (2,3 %) випадках, виглядав як гіпо-ізохогенний центр, оточений тонким гіперхогенним кільцем (див. рис. 5). У всіх випадках такі метастази виявлено при раці яєчників.

Проведені дослідження доводять, що найпоширеніші серед усіх типів метастазів гіпо- та гіперхогенні. Перші характерніші для лімфоми і раку ПЗ ( $\rho < 0,01$  і  $\rho < 0,05$ ), другі — для раку товстої кишки ( $\rho < 0,01$ ). Первінним джерелом ізохогенних метастазів у печінці є насамперед аденокарцинома товстої кишки ( $\rho < 0,01$ ). Рак легені — основне джерело метастазів у печінці за типом бичачого ока чи мішені ( $\rho < 0,01$  і  $\rho < 0,05$  відповідно), а рак ГЗ характеризують метастази в печінці високої неоднорідності чи з дифузно-інфільтративною формою ( $\rho < 0,01$  і  $\rho < 0,05$  відповідно). Метастази з розпадом у центрі частіше походять з плоскоклітинною карциномою і лейоміосаркоми. Кістоподібні — однаково часто йдуть від раку товстої кишки, яєчників і ПЗ. Частіше за всі кальцинуються метастази, що походять від раку шлунка. Досить рідко зустрічаються гіпоізохогенні метастази з гіперхогенним кільцем,

у всіх наших дослідженнях їх реєстрували при цистаденокарциномі яєчників.

Таким чином, за ультразвуковою картиною метастазів у печінці з високою ймовірністю можна визначити локалізацію первинного осередку зложісної пухлини.

### Література

1. Gore RM, Levine M.S.: *Textbook of Gastrointestinal Radiology*. 2<sup>nd</sup> / Ed. W.B. Saunders Co, 2000.
2. Pickren J.W., Tsukada Y., Lane W.W.: *Liver metastasis* // Weiss L., Gilbert H.A. / Eds. *Analysis of Autopsy Data*. — Boston: GK Hall and company, 1982: 2–18.
3. Lende I.M., Hill M.C. *Focal liver lesions*. *Clin Diag Ultrasound*. 1988; 23:1–55.
4. Marchal G.J., Tshibwabwa-Tumba E.A., Oyen R. et al. *Correlation of sonographic patterns in liver metastasis with histology and microangiography*. // *Invest. Radiol.* — 1985; 20:79–83.
5. Marchal G.J., Pylyser K., Tshibwabwa-Tumba E.A. et al. // *Radiol.* 1985; 156:479–483.
6. Lundstedt C., Ekberg H., Hederstrom E. et al. // *Acta Radiol.* 1987; 28:431–438.
7. Kinkel K., Lu Y., Both M. // *Radiol.* 2002 Sep; 224(3): 748–56.
8. Casals P.A., Rosell R., Abad E.A. et al. // *A Bayesian approach*. *Cancer* 1988; 5:173–176.
9. McGarrity T.J., Samuels T., Wilson F.A. // *Digest Dis. Sci.* 1987; 32:1113–1117.
10. Marchal G., Tshibwabwa-Tumba E., Oyen R. // *Invest. Radiol.* — 1985 Jan-Feb; 20(1): 79–84.

<sup>1</sup>Н.А. Артемова, <sup>1</sup>И.И. Минайло,

<sup>2</sup>Н.И. Крутилина, <sup>1</sup>А.А. Машевский,

<sup>1</sup>О.И. Воробейчикова

<sup>1</sup>ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова»,

<sup>2</sup>ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,  
Минск, Республика Беларусь

**Программа гарантии качества лучевой терапии — основа создания Центра компетенции по радиационной онкологии**

**Program of radiation therapy quality assurance: basis for foundation of Competence Centre for Radiation Oncology**

**Summary.** Foundation of Competence Center for Radiation Oncology will allow to administer high-quality radiation therapy to cancer patients and consult the hospitals on radiation oncology as well as promote treatment of foreign patients.

**Key words:** radiation therapy quality, radiation safety of the patient, Competence Center for Radiation Oncology.

**Резюме.** Створення Центру компетенції з радіаційної онкології дозволить здійснювати високоякісну променеву терапію онкологічним хворим, надавати будь-яку консультаційну допомогу в галузі радіаційної онкології лікувальним установам, а також забезпечити лікування громадян інших країн.

**Ключові слова:** якість променевої терапії, радіаційна безпека пацієнта, Центр компетенції з радіаційної онкології.

**Ключевые слова:** качество лучевой терапии, радиационная безопасность пациента, Центр компетенции по радиационной онкологии.

Появившиеся в последние годы международные и национальные нормативные документы в области радиационной безопасности обращают серьезное внимание на необходимость радиационной защиты пациентов при медицинском облучении [1–4].

Лучевая терапия (ЛТ) злокачественных новообразований отличается от других видов медицинского облучения высокими значениями поглощенных доз, способными вызвать у пациентов лучевые реакции и осложнения со стороны здоровых тканей. В отличие от диагностического облучения, в ЛТ нельзя просто уменьшать поглощенную дозу на пациентов, что связано с необходимостью достижения канцероидного эффекта в опухолевом очаге или мишени. Поэтому главным требованием к радиационной защите исследуемых является максимально возможное снижение дозы на здоровые ткани и органы, окружающие мишень.

Подходы к решению проблемы ограничения медицинского облучения населения при ЛТ кроются в разработке и совершенствовании процессов выполнения каждого из звеньев комплекса процедур, включенных в технологию облучения и обеспечивающих максимальную концентрацию дозы в зоне опухолевого роста при минимальной нагрузке на нормальные ткани. Такой подход полностью соответствует, согласно определению ВОЗ, обеспечению гарантии качества ЛТ (ГКЛТ).

Целью программы ГКЛТ является обеспечение оптимальной радиационной защиты пациентов, подвергающихся ЛТ. Система ГКЛТ охватывает весь процесс лучевого лечения больных, включая контроль: качества оборудования и отпуска дозы пациентам, сопровождения пациента через отделение ЛТ, а также обеспечения специалистов, участвующих в осуществлении ЛТ, руководящими правилами по ее практической реализации. Много значит определение критериев качества по доставке дозы с точки зрения высоких технических требований для такого лечения [5].

Гарантия качества — это запланированные и систематические действия, необходимые для обеспечения уверенности в том, что полученный результат будет соответствовать специальным требованиям. Программа гарантии качества включает организационные структуры, распределение обязанностей, процедуры, процессы и ресурсы для внедрения гарантии качества. Разрабатываемые протоколы ГКЛТ требуют координации между различными командами: радиационных онкологов, медицинских физиков и рентгенологов.

Конечной целью применения программы ГКЛТ являются подведение максимально необходимой дозы к опухоли, уменьшение объемов облучения здоровых тканей и органов, окружающих мишень, снижение лучевой нагрузки на них и достижение тем самым наилучшего терапевтического эффекта.

В рамках научного задания «Разработать новые методические приемы по снижению дозы на пациен-

тов при ЛТ онкологических больных» Государственной научно-технической программы «Лечебно-диагностические технологии» подпрограммы «Онкология» на основе анализа существующих протоколов и рекомендаций международных организаций, а также с учетом белорусских нормативных документов и собственного клинического опыта, разработана программа ГКЛТ.

Программа состоит из 3 разделов: административной части, физико-технической и клинической.

### Административная часть

В данном разделе большое значение имеет квалификация и ответственность персонала, участвующего в проведении лечения, так как назначать пациенту ЛТ может только подготовленный радиационный онколог, проходящий регулярное обучение и имеющий право назначения таких процедур. Такой специалист должен рассчитывать эффективность, пользу и риск как облучения, так и альтернативных технологий, например, химиотерапии или операции, по отдельности или в комбинации с облучением.

### Физико-техническая часть

Раздел программы ГКЛТ посвящен аспектам ее физико-технического обеспечения. Включает контроль качества оборудования для ЛТ [6–10], техническое обслуживание такого оборудования, дозиметрическую калибровку аппаратов ЛТ [11–17], клиническую дозиметрию в системе ГКЛТ, планирование ЛТ с помощью компьютерных систем планирования облучения, освоение новой техники, мероприятия по предупреждению и ликвидации аварий, радиационную безопасность в системе ГКЛТ.

### Клиническая часть

После установления больному диагноза и принятия решения о проведении лучевого лечения предлагается вариант ЛТ, наиболее приемлемый для данного заболевания с учетом особенностей конкретного пациента. В результате проведенных исследований нами разработаны методики лечения опухолей различных локализаций, позволяющие повысить эффективность лечения и снизить лучевые нагрузки на здоровые ткани. Все они вошли в «Протоколы диагностики и лечения злокачественных новообразований» и утверждены приказами Минздрава для использования в онкологических учреждениях Республики Беларусь [18]. Это соответствует международным требованиям о том, что лечение должно проводиться по утвержденным стандартам.

Появившееся в последние годы современное радиотерапевтическое оборудование позволяет реализовать эту задачу на практике. Использование трехмерного планирования (3D) дает возможность создать необходимые распределения дозы по всему объему мишени с максимумом в зоне опухоли и снизить до минимума дозовые нагрузки в зоне окружающих здоровых тканей. Конечный результат планирования можно оценивать путем сравнения получающегося распределения дозы с формой планируемого объема

мишени и критических органов. Дополнительным средством оценки качества плана облучения является использование гистограмм доза—объем. Для идеального распределения дозы по отношению к планируемому объему мишени гистограмма доза—объем имеет форму прямоугольника. Конкурирующие трехмерные планы можно сравнить по рассчитанным для них гистограммам доза—объем и принимая во внимание их отличие от гистограммы идеальной формы.

Основой верификации планов лечения является выполнение окончательной симуляции. Утверждение плана обязательно для начала ЛТ [19, 20, 21].

При первой фракции каждого этапа лечения требуется присутствие лечащего врача, что подтверждается подписью в протоколе клинического аудита. Назначение выполнения портальных снимков и проведение оценки их соответствия лечебным полям выполняется перед очередной фракцией. Результат оценки врач вписывает в протокол клинического аудита.

В случае подтверждения несоответствия портальных снимков лечебным полям, врач принимает определенные действия для коррекции, что отражается в протоколе клинического аудита.

Во время первой фракции каждого этапа физик выполняет измерения *in vivo* каждого поля и оценивает соответствие измерений с дозой, запланированной компьютерной системой планирования. Измеренная доза считается допустимой, если она находится в пределах  $\pm 5\%$  планированной дозы. В случае, если этот предел превышен, выполняются корректирующие действия после анализа возможных причин ошибки.

Проведение в онкологических учреждениях Республики высококачественной ЛТ с применением программ ГКЛТ будет содействовать созданию Центра компетенции по радиационной онкологии (ЦКРО) на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» («РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова»).

Таким центром признается учреждение, в котором проводится ЛТ онкологическим больным на современном мировом уровне, а также обучение всего персонала, работающего в службе ЛТ [22].

Центры компетенции возникли во второй половине 90-х годов XX столетия в разных странах мира. В данный момент в развитых странах существует по несколько таких центров. Хорошо развита система их функционирования в Нидерландах, Германии, Великобритании, Франции, Венгрии, Финляндии.

### Основные требования, предъявляемые к ЦКРО

1. В ЦКРО должен работать персонал, имеющий высокую профессиональную подготовку и постоянно ее совершенствующий.

2. Центр компетенции по радиологической онкологии должен иметь структуру основного оборудования, позволяющую осуществлять современное и

высококачественное дистанционное и контактное облучение онкологических больных.

3. Все применяемое оборудование должно отвечать существующим стандартам Международной электротехнической комиссии (МЭК), Международной организации стандартизации (ISO) и международным стандартам безопасности (СЕ).

4. При проведении всех видов облучения должна осуществляться высококачественная клиническая дозиметрия.

5. На высоком уровне необходимо поддерживать оборудование и методы получения и обработки изображений внутренней структуры тела пациентов при проведении подготовки их к облучению.

6. Клиника или отделение ЛТ должны располагать самыми современными компьютерными системами планирования дистанционного и контактного облучения.

7. При проведении любых видов терапевтического облучения должны использоваться современные устройства и приспособления для иммобилизации пациентов.

8. В полном объеме должны применяться методы радиационной защиты облучаемых.

9. В клинике должна применяться в полном объеме система ГКЛТ.

10. Центр компетенции по радиологической онкологии обязан постоянно заботиться о неуклонном повышении качества всего технологического процесса лучевого лечения больных, осуществлять обучение персонала, работающего в отделениях ЛТ онкологических учреждений своей страны.

Утверждение ЦКРО осуществляется Министерством здравоохранения страны после получения онкологическим учреждением сертификата ISO 9000, который выдается специальными аудиторскими фирмами на срок не более 3 лет. Регистрация ЦКРО осуществляется также в Международном Агентстве по Атомной Энергии (МАГАТЭ).

При организации ЦКРО необходимо учитывать национальные и экономические особенности страны. В клиниках стран СНГ существует проблема, относящаяся к сроку эксплуатации и качеству аппаратов для облучения и проведения предлучевой подготовки пациентов. Не все оборудование, применяемое в ЛТ опухолей, имеет необходимые международные сертификаты. Необходимость оказания современной радиотерапевтической помощи в странах СНГ потребует и от них создания ЦКРО. Подготовка к созданию ЦКРО должна начинаться уже сейчас. Это непростой процесс, требующий больших усилий со стороны специалистов по радиационной онкологии наших стран.

Инициатива разработки проекта по созданию ЦКРО на базе ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» принадлежала Министерству здравоохранения Республики Беларусь и была поддержана на конференции в Вене 31 января—1 февраля 2005 года.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова имеет высококвалифицированные кадры и оборудование, позволяющее осуществлять ЛТ с высоким качеством: современные аппараты для дистанционного и контактного облучения, поддерживающие соответствующим дозиметрическим оборудованием, оборудование по работе с изображениями, аппаратуру и компьютерные системы 3D-планирования, применяемые в предлучевой подготовке пациентов, устройства для их иммобилизации. Поэтому утвержден проект МАГАТЭ о техническом сотрудничестве по созданию ЦКРО на базе РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова.

Создание ЦКРО позволит проводить высококачественную ЛТ, не уступающую западноевропейским стандартам. Центр компетенции будет оказывать консультативную помощь в области радиационной онкологии всем лечебным учреждениям своей страны, а также принимать на лечение граждан других стран, в том числе дальнего зарубежья, повышать профессиональную квалификацию клинического и технического персонала, занятого в ЛТ, до уровня, отвечающего современным международным требованиям.

Создание Центров компетенции по радиационной онкологии — закономерный путь дальнейшего совершенствования службы ЛТ.

Создание ЦКРО позволит осуществлять высококачественную ЛТ онкологическим больным, оказывать любую консультативную помощь в области радиационной онкологии лечебным учреждениям, а также обеспечить лечение граждан других стран, в частности из дальнего зарубежья.

Функционирование ЦКРО будет способствовать повышению профессиональной квалификации клинического и технического персонала, работающего в службе ЛТ, позволит принимать участие в кооперированных международных проектах по разработке новых методов ЛТ.

В арсенале средств предлучевой подготовки и ЛТ в РНПЦ имеются:

1. Линейные ускорители электронов Clinac 2300C/D и Trilogy с энергией фотонов 6 и 18 МВ и энергией электронов 4, 6, 9, 12, 16 и 20 МэВ, с компьютерной системой управления, динамической многопластинчатой диафрагмой Millennium MLC, пакетом программ, позволяющим реализовать самые современные методики облучения, и следующими системами:

отображения в реальном времени Portal Vision с пакетом программ для обработки и просмотра изображений;

управления и верификации лучевой терапии «VARIS»;

синхронизации работы ускорителя с фазами дыхания пациентов RPM Respiratory Gating;

вывода пучка «тонкий фотонный луч» (стереотаксис) и системой планирования Brain Scan;

реализации облучения с модулированной интенсивностью (IMRT);

2. Компьютерная система оптимального трехмерного планирования облучения ECLIPSE 3D, включая конформное облучение и IMRT-планирование;

3. Станция виртуальной симуляции Soma Vision для создания трехмерной модели облучаемого пациента, передаваемой на системы компьютерного планирования облучения и дополнительные рабочие станции для просмотра и обсуждения;

4. Спиральный топометрический компьютерный рентгеновский томограф «Light Speed RT» для топометрической подготовки пациентов к облучению с возможностью передачи данных в формате DICOM 3/DICOM RT по компьютерной сети;

5. Рентгеновский симулятор Varian ACUITY EX с томографической приставкой Cone-Beam CT для проверки выбранных оптимальных планов и разметки полей облучения, подключенный к компьютерной сети;

6. Система дозиметрии радиотерапевтического комплекса фирмы PTW Freiburg;

7. Набор фиксирующих принадлежностей;

8. Сетевое обеспечение комплекса;

9. Сервер для баз данных пациентов и изображений.

На радиотерапевтическом комплексе работает клинический и технический персонал, прошедший курсы обучения, как на рабочем месте с участием зарубежных представителей, так и в лучших зарубежных центрах США, Швейцарии, Франции, Дании, Латвии, а также на обучающих курсах по линии МАГАТЭ.

В отделе имеются также медицинские ускорители электронов «Мэватрон-КД2» и ЛУЭР, гамма-терапевтический аппарат РОКУС-АМ, в 2008 году будет установлен гамма-терапевтический аппарат Theratron, системы 3D-планирования дистанционного облучения «Хелакс» и «Плато». Для контактного облучения пациентов в институте применяются брахитерапевтический комплекс IBU, аппараты MicroSelectron-HDR и MicroSelectron-PDR, система планирования контактного облучения Plato, симулятор Simulix (Нуклекtron), система планирования контактного облучения опухолей предстательной железы в реальном времени SWIFT (Нуклекtron). Все оборудование, за исключением аппарата РОКУС-АМ, имеет необходимые международные сертификаты.

Для дозиметрического контроля ЛТ имеется практически полный сертифицированный набор дозиметров, автоматизированных водных фантомов, приборов для контроля качества ЛТ. Функционирует лаборатория для аттестации клинических дозиметров. Имеются утвержденные протоколы дозиметрической калибровки всех типов аппаратов для дистанционного и контактного облучения, Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены протоколы контроля качества гамма-терапевтических аппаратов для дистанционного облучения, медицинских ускорителей электронов и компьютерных систем планирования облучения.

Также РНПЦ имеет необходимые лицензии на право применения радиоактивных веществ и источников ионизирующего излучения в клинической практике.

В радиологических отделениях центра осуществляется ЛТ в соответствии с приказом № 80 МЗ РБ от 09.02.2007 г. «Алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями», как в самостоятельном виде, так и в сочетании с хирургическим лечением, химио- и гормонотерапией.

## Литература

1. О радиационной безопасности населения: Закон Респ. Беларусь от 5 янв. 1998 г. № 122-З.
2. Нормы радиационной безопасности НРБ-2000 / ГН 2.6.1.8 — 127 — 2000. М-во здравоохранения Респ. Беларусь — Минск, 2000.
3. Нормы радиационной безопасности НРБ-99 / СП 2.6.1.758-99. М-во здравоохранения Рос. Федерации. Г — М., 1999.
4. International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for Safety of Radiation Sources / IAEA, 1996, Safety Series № 115.
5. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and American College of Radiology Practice guideline for the performance of Stereotactic Body Radiation Therapy / L. Potters [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2004. — Vol. 60, № 4. — P. 1026—1032.
6. Тарутин И.Г. Контроль качества работы рентгеновских симуляторов для лучевой терапии: Инструкция по применению / И.Г. Тарутин, Г.В. Гацкевич. — Минск, 2005. — 36 с.
7. Тарутин И.Г. Контроль качества компьютерных систем планирования дистанционного облучения: Инструкция по применению / И.Г. Тарутин, А.Г. Страх. — Минск, 2003. — 14 с.
8. Тарутин И.Г. Контроль качества медицинских ускорителей электронов: Инструкция по применению / И.Г. Тарутин, А.Г. Страх, Г.В. Гацкевич. — Минск, 2003. — 41 с.
9. Контроль качества гамма-терапевтических аппаратов для дистанционного облучения: Инструкция по применению / И.Г. Тарутин и др. — Минск, 2003. — 30 с.
10. Тарутин И.Г. Протокол контроля качества работы рентгеновских компьютерных томографов: Инструкция по применению / И.Г. Тарутин, С.А. Хоружик, Г.В. Чиж. — Минск, 2006. — 38 с.
11. Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy. An International Code of Practice for Dosimetry Based on Standards of Absorbed Dose to Water / IAEA Technical Report Series № 398. — Vienna, 2000.
12. Absorbed dose determination in photon and electron beams / IAEA, Technical Report Series № 277. — Vienna, 1987.
13. The use of Plane Parallel Chambers in High-Energy Electron and Photon Beams. An International Code of Practice for Dosimetry / IAEA, Technical Report Series № 381. — Vienna, 1997.
14. Тарутин И.Г. Белорусский протокол для определения поглощенной дозы в лучевой терапии фотонными пучками высоких энергий: Метод. указания / И.Г. Тарутин, Ю.В. Нетецкий. — Минск, 1999. — 39 с.
15. Тарутин И.Г. Белорусский протокол для определения поглощенной дозы в лучевой терапии пучками электронов высоких энергий: Метод. указания / И.Г. Тарутин, Ю.В. Нетецкий. — Минск, 1999. — 28 с.
16. Тарутин И.Г. Измерение мощности воздушной кермы и вычисление дозы и мощности дозы от радиоактивных источников, применяемых в аппаратах контактной лучевой терапии: Метод. рекомендации / И.Г. Тарутин, В.Л. Пышняк. — Минск, 1999. — 36 с.
17. Тарутин И.Г. Белорусский протокол для определения поглощенной дозы в лучевой терапии ортovольтного излучения с энергией фотонов ниже 0.3 МэВ: Метод. указания / И.Г. Тарутин, А.Г. Страх. — Минск, 1999. — 20 с.
18. Алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями / Под ред. И.В. Залуцкого, Э.А. Жаврида // Приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь № 80 от 9 февраля 2007 г. — Минск, 2007. — 509 с.
19. Артемова Н.А. Объемное планирование — один из важнейших элементов гарантии качества лучевой терапии / Н.А. Артемова, И.И. Минайло // Физико-технические проблемы гарантии качества лучевой терапии: Матер. науч. конф. / Под ред. А.Ф. Цыба и Ю.С. Мардынского. — Обнинск: ГУ МРНЦ РАМН, 2006. — С. 18—19.
20. Объемное планирование лучевой терапии / Н.А. Артемова и др. // Мед. новости. — 2005. — № 11. — С. 5—10.
21. Предлучевая подготовка с использованием объемного планирования: Инструкция по применению / Н.А. Артемова и др. — Минск, 2005. — 13 с.
22. Izewska J. Radiotherapy Centres of Competence Quality Audit Methodology: QUATRO and procedures: Report on Regional Coordination and Planning Meeting on Cancer Management // TC Europe Member States, 31 January — 1 February, Vienna, 2005.

Н.А. Артемова, И.И. Минайло,  
О.И. Воробейчикова, С.А. Хоружик  
ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской  
радиологии им. Н.Н. Александрова»,  
Минск, Республика Беларусь

## Компьютерная томография с внутривенным контрастным усилием в планировании лучевой терапии больных раком легкого с ателектазом

### Computed tomography with intravenous contrast enhancement in planning radiation therapy for lung cancer with atelectasis

**Summary.** Application of computed tomography with bolus intravenous contrast enhancement during radiation therapy planning allows to differentiate carcinoma from atelectases as well as exclude the intact tissue from the irradiated zone and thus to reduce the target volume.

**Key words:** lung cancer with atelectasis, computed tomography with intravenous contrast enhancement.

**Резюме.** Застосування комп'ютернотомографічного додслідження з болюсним внутрівеним контрастним підсиленням на етапі планування променевої терапії дозволяє виокремити карциному від ателектазу, виключити із зони опромінення не уражену пухлинною легеневу тканину і, таким чином, зменшити об'єм мішені опромінювання.

**Ключові слова:** рак легені з ателектазом, комп'ютерна томографія з внутрівеним контрастним підсиленням.

**Ключевые слова:** рак легкого с ателектазом, компьютерная томография с внутривенным контрастным усиливанием.

В течение последних десяти лет в Беларуси ежегодно заболевают раком легкого (РЛ) более 4000 человек.

В связи с неблагоприятным течением заболевания выполнение радикальной операции возможно лишь у 20 % больных. Примерно 40 % заболевших к моменту установления диагноза неоперабельны из-за

местного распространения опухоли на жизненно важные органы или наличия в средостении обширных регионарных метастазов. К этому следует добавить, что значительная часть пациентов не оперируются вследствие функциональной непереносимости или отказа от хирургического вмешательства.

Таким образом, до настоящего времени для большинства больных РЛ химиолучевая терапия является единственным возможным методом лечения.

Известно, что успех лучевой терапии (ЛТ) в лечении злокачественных новообразований в значительной мере зависит от выбора рационального плана лечения [1]. Появившееся в последние годы современное радиотерапевтическое оборудование позволяет выполнять трехмерное (3D) объемное планирование, что дает возможность создать необходимое распределение дозы по всему объему мишени и снизить до минимума дозовые нагрузки на окружающие здоровые органы и ткани.

При 3D-планировании ЛТ учитывают индивидуальные особенности взаиморасположения опухоли и внутренних органов больного, поэтому большое значение имеет максимально точное определение локализации, размеров и конфигурации опухолевых очагов и находящихся рядом критических органов.

У больных РЛ 3D-планирование ЛТ предусматривает выполнение компьютерно-томографического (КТ) исследования органов грудной клетки в лечебной позиции с передачей полученных КТ-изображений в систему планирования. Необходимым условием при этом является отчетливая визуализация контура опухоли на каждом КТ-скане. Наиболее частой причиной, затрудняющей визуализацию опухоли при РЛ и осложняющей 3D-планирование ЛТ, является наличие полного или частичного ателектаза, который при РЛ встречается в 42–53 % случаев [2–6].

Опухоль и ателектаз имеют близкие денситометрические показатели, поэтому границу между ними на КТ-изображениях можно дифференцировать только в 20–25 % случаев [2, 7]. Включение ателектаза в зону облучения нежелательно, так как лучевому воздействию будут подвергаться непораженные опухолью участки легкого, что приводит к возрастанию частоты развития постлучевых пневмонитов и пневмофиброзов [4, 8].

Использование при КТ болюсного внутривенно-го контрастного усиления (ВКУ) позволяет улучшить визуализацию опухоли на фоне ателектаза [2, 9–12].

Мы преследовали цель повысить точность 3D-планирования ЛТ больным РЛ за счет улучшения визуализации опухоли на фоне ателектаза при использовании КТ с болюсным ВКУ.

Компьютерная томограмма органов грудной клетки без усиления и с болюсным ВКУ была последовательно выполнена 20 больным центральным РЛ IIБ–III стадии, осложненным ателектазом. Визуализация контура опухоли оценивалась по принципу ограничения опухоли от ателектаза:

четкое на всех КТ-изображениях — хорошая;

на большинстве КТ-изображений — удовлетворительная;

лишь на нескольких изображениях или вообще отсутствует — неудовлетворительная.

Хорошая и удовлетворительная визуализация дает возможность выполнить нанесение контура опухоли для расчета планов ЛТ в режиме объемного планирования, а неудовлетворительная сделать этого не позволяет.

При нативном КТ-исследовании плотность опухоли составляла 23–55 (в среднем —  $37,0 \pm 7,7$  ед. Х.), а ателектаза — 25–48 ед. Х. (среднее значение  $36,9 \pm 6,5$  ед. Х.). В связи с отсутствием разницы в плотностях визуальное разделение карциномы и ателектаза было затруднено. Хорошая визуализация опухоли при нативной КТ достигалась только в 3 ( $15,0 \pm 8,2$  %) случаях, удовлетворительная — в 8 ( $40,0 \pm 11,2$  %), неудовлетворительная — в 9 ( $45,0 \pm 11,4$  %).

После болюсного ВКУ плотность опухоли повышалась с  $37,0 \pm 7,7$  до  $54,7 \pm 13,3$  ед. Х., ателектаза — с  $36,9 \pm 6,5$  до  $74,4 \pm 26,5$  ед. Х. и статистически значимо превышала плотность опухоли ( $p < 0,05$ ).

Помимо показателей плотности, разграничению новообразования и ателектаза после болюсного ВКУ способствовал также ряд КТ-признаков, симптомы:

ангиограммы, подразумевающий визуализацию в ателектазе нормальных или даже расширенных легочных сосудов (в нашем исследовании этот симптом определен у 19 ( $95,0 \pm 5,0$  %) больных);

жидкостной бронхограммы — выявление на фоне ателектаза заполненных слизью и бронхиальным секретом просветов бронхов — у 15 ( $75,0 \pm 9,9$  %) пациентов.

В итоге при КТ с болюсным ВКУ хорошая, как и удовлетворительная визуализация опухоли на фоне ателектаза, достигнута в 9 ( $45,0 \pm 11,4$  %) случаях соответственно, неудовлетворительная — всего в 2 ( $10,0 \pm 9,2$  %).

Иначе говоря, использование КТ с болюсным ВКУ позволило повысить показатель хорошей и удовлетворительной визуализации контура опухоли на фоне ателектаза с  $55,0 \pm 11,4$  % (11 из 20 больных) до  $90,0 \pm 6,9$  % (18 из 20) в сравнении с нативной КТ ( $p < 0,05$ ).

Полученные данные чрезвычайно важны при планировании ЛТ больных РЛ. В связи с невозможностью ограничить опухоль от ателектаза при нативной КТ, во избежание недостаточного облучения первичного очага, в планируемый объем «мишени» предполагалось бы включение максимально визуализируемой зоны поражения. Применение же ВКУ позволяет ограничить карциному от ателектаза, исключить из зоны облучения непораженную опухолью легочную ткань и, таким образом, уменьшить объем «мишени» облучения.

Так, при планировании ЛТ больному Г. С. с диагнозом рак правого среднедолевого бронха с пере-

ходом на нижнедоловой и промежуточный, врастанием в сосуды корня легкого, предсердие, верхнюю полую вену, метастазами в бронхопульмональных, корневых, нижних паратрахеальных лимфоузлах Т4N2M0, ст. IIIБ, получены следующие результаты (табл. 1).

Таблица 1

*Объемы облучения больного  
в зависимости от использованной методики КТ*

Объем облучения	КТ, см <sup>3</sup>	
	с ВКУ	без ВКУ
GTV	133,5	202,0
CTV	344,4	515,0
PTV	546,1	815,5

Применение КТ с ВКУ показало, что реальный объем опухоли у данного пациента более чем на треть меньше по сравнению с данными, полученными при нативном КТ-исследовании. Контрастированная опухоль четко визуализировалась на фоне ателектаза, и стало очевидным, что в очаг поражения включалась ателектазированная легочная ткань.

Уменьшение объема облучаемой «мишени» позволяет в значительной мере снизить лучевую нагрузку на здоровые критические органы (табл. 2).

Таблица 2

*Средняя доза облучения на критические органы  
больного*

Критический орган	Средняя доза при КТ, Гр	
	с ВКУ	без ВКУ
Пищевод	8,5	21,2
Сердце	20,1	24,5
Левое легкое	7,4	10,9
Правое легкое	26,0	31,5
Спинной мозг	6,0	8,5

Особенно показательно соотношение доза/объем как для пораженного, так и для здорового легкого (табл. 3).

Таблица 3

*Соотношение доза/объем для легочной ткани*

Критический орган, легкое	КТ, %			
	с ВКУ		без ВКУ	
	V 20	V 30	V 20	V 30
Левое	2,55	0,8	11,8	5,3
Правое	50,1	38,4	56,5	48,3

Таким образом, применение КТ органов грудной клетки с болюсным ВКУ при планировании ЛТ больных РЛ в подавляющем большинстве ( $90,0 \pm 6,9\%$ ) случаев позволяет дифференцировать границу опухоли и ателектаза. Это дает возможность не только адекватно распределить дозу и предотвратить облучение в канцероидных дозах непораженной опухолью легочной ткани, но также снизить лучевую нагрузку на другие критические органы.

## Литература

1. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. // Рос. онкол. журн. — 2000. — № 1. — С. 48–55.
2. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной клетки. — СПб: Элби, 2003. — 371 с.
3. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. — М.: Гоэтар-Медиа, 2000. — 600 с.
4. Giraud P. et al. // Radiother. Oncol. — 2002. — Vol. 62, № 1. — P. 27–36.
5. Steenea J.V. et al. // Radiother. and Oncol. — 2002. — Vol. 62, № 1. — P. 37–39.
6. Bowden P. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2002. — Vol. 53, № 3. — P. 566–573.
7. Hopper K.D., Singapuri K., Finkel A. // Radiol. — 2000. — Vol. 215, № 1. — P. 27–30.
8. Nestle U. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1999. — Vol. 44, № 3. — P. 593–597.
9. Giraud Ph. et al. // Ibid. — 2000. — Vol. 48. — P. 1015–1024.
10. Черемисин В.М., Туранов Н.Л., Тюрин И.Е. // Вестн. рентгенол. и радиол. — 1997. — № 6. — С. 4–11.
11. Molina R.L., Hiken J.N., Glazer H.S. // J. Thorac. Imag. — 1996. — Vol. 11, № 3. — P. 176–186.
12. Михайлов А.Н., Хоружик С.А. // Вестн. рентгенол. и радиол. — 2005. — № 3. — С. 28–37.

Г.В. Бондар, В.Х. Башеев, Н.Г. Семікоз,  
С.Е. Золотухін, І.В. Пасальський,  
А. Понсе, І.В. Соломахіна,  
А.В. Пономарьова

Донецький обласний протипухлинний центр

**Хемопроменеве лікування місцево-**

**поширеного раку прямої кишки**  
**Chemoradiation therapy of local rectal cancer**

**Summary.** The most effective protocols of chemoradiation therapy for local rectal cancer providing transfer of an inoperable tumor to an operable one with further surgical removal of the tumor were searched for. Analyzing the findings the authors conclude that application of the developed methods of large-fraction treatment of locally movable and immovable rectal tumors is more effective when compared with a prolonged method of radiation therapy.

**Key words:** inoperable rectal cancer, chemoradiation therapy, endolumphatic chemotherapy.

**Резюме.** Проведен поиск наиболее эффективных схем химиолучевой терапии местнораспространенного рака прямой кишки, что обеспечивает перевод нерезектируемого опухолевого процесса в резектируемый с дальнейшим хирургическим удалением новообразования. Анализируя результаты, авторы делают вывод, что применение разработанных способов крупнофракционного воздействия на ограниченно-мобильные и иммобилльные опухоли прямой кишки имеет более высокую эффективность в сравнении с продолженным методом лучевой терапии.

**Ключевые слова:** нерезектируемый рак прямой кишки, химиолучевое лечение, эндодимфатическая химиотерапия.

**Ключові слова:** нерезектируемий рак прямої кишки, хемопроменеве лікування, ендодімфатична хемотерапія.

Останні роки характеризуются неухильним зростанням задавненных форм раку прямої кишки (РПК). Резектируемість пухлинного процесу у первинно виявлених хворих, за оцінками сучасних дослідників, не перевищує 20–30 % випадків. Від 20 до 40 % пацієнтів мають місцево-нерезектируему форму пухлини, що зумовлює їх неоперабельність вже на мо-

мент установлення діагнозу [1, 2]. Основним методом лікування у цих випадках залишається паліативна хемопроменева терапія [3, 4]. Однак одержувані дані середньої тривалості життя у межах 12 місяців мало кого можуть задовольнити, у зв'язку з чим триває пошук нових способів лікування. Не продемонстрували на сьогодні відчутного результату у консервативному лікуванні первинного нерезектабельного РПК препарати нового покоління — «Кампто», «Елоксатин», «Кселода» та інші, які, що найліпше, в порівнянні з традиційними способами паліативної хемотерапії дозволяють збільшити виживаність на 2–3 місяці [4]. Вкрай рідкісні спроби хірургічного видалення місцевошироких форм РПК через очікувані низькі показники виживання. Місцево-нерезектабельний процес поряд з метастатичними формами пухлини зумовлює летальність майже 50 % серед уперше виявлених хворих на РПК вже на 1-му році життя від моменту установлення діагнозу [1, 2, 4].

Метою роботи став пошук найефективніших схем хемопроменевої терапії, які дозволяють приводити місцевоширокий нерезектабельний пухлинний процес у резектабельний з подальшим хірургічним видаленням, що, на нашу думку, є на сьогодні найбільш радикальним розв'язанням даної проблеми.

Доопераційне діагностування нерезектабельного обмежено мобільного або іммобільного пухлинного процесу прямої кишки без ознак віддаленого метастазування стало можливим у 1286 хворих. Спеціальні лікувальні заходи, розпочаті нами, не мали паліативного характеру з метою гальмування або стабілізації процесу, а були спрямовані на зменшення розмірів новоутвору. За вираженої відповіді ми розглядали можливість оперативного видалення ураженої прямої кишки. При досягненні цієї мети застосували кілька схем хемопроменевої терапії. Для приведення пухлини у резектабельний стан на початковому етапі використовували відому програму, засновану на так званих «дрібно-протяжних» (пролонгованих) курсах променевої терапії (ПТ) — 172 випадки [2]. Розова осередкова доза (РОД) складала 2,0–2,5 Гр, сумарна осередкова доза (СОД) — 60 Гр. Інтервал оцінки після лікування складав 4–6 тижнів. У деяких хворих ПТ поєднували із введенням хемопрепаратору «5-фторурацил» для потенціювання променевого ефекту. Хемотерапію проводили як традиційним внутрівінним способом (23 спостереження), так і ендодімінатичним (45 спостережень), РОД становила 0,5–1,0 Гр, СОД не перевищувала 5 Гр, тривалість курсу — 10 днів. Із 172 пацієнтів для оцінки ефекту та визначення можливості оперативного лікування обстежено 104 (60,4 %), 68 (39,6 %) не з'явилися на огляд і вибули з-під спостереження. Основною причиною неявки було погіршення загального стану, однак траплялися й інші обставини — страх операції, спроби лікування нетрадиційними методами та ін. Серед тих, хто прибули на огляд, операбельними були визнані 85 хворих, 19 визнані неоперабельними через збереження іммобільності пухлини або появу

віддалених метастазів. У 60 визнаних операбельними пацієнтів пухлину вдалося видалити, при цьому виконано 51 радикальну і 9 паліативних резекцій. У 25 спостереженнях обсяг операції був симптоматичним. При оцінці ефективності різних способів дрібно-протяжного опромінювання на місцево-нерезектабельні пухлини щодо кількості хворих, які почали лікування, отримано результати, наведені в табл. 1.

Таблиця 1  
Показники резектабельності після різних варіантів дрібно-протяжного опромінювання

Вид лікування	Кількість спостережень		Резекція			
	абс.	%	радикальна	паліативна	абс.	%
ПТ	104	100	37	35,5	8	7,5
ПТ + ХТ, з них:	68	100	13	19,1	4	5,8
ПТ + в/в ХТ	23	100	7	30,4	-	-
ПТ + е/л ХТ	45	100	6	13,3	4	8,8

Із загальної кількості (172) пацієнтів у радикальному обсязі видалення пухлини стало можливим лише у 29,1 %, у паліативному — в 6,9 % спостережень, усього резектабельність склали 32,5 %. Незначна кількість випадків з видаленими пухлинами не дозволила нам роздільно оцінити ефективність запропонованих комплексних способів дрібно-протяжного опромінювання для приведення місцево-нерезектабельних пухлин у резектабельний стан. Однак ми можемо констатувати, що після чисто променевого методу лікування із 104 спостережень видалення пухлини в радикальному й паліативному обсягах стало можливим у 45 (43,2 %) випадках, тоді як після хемопроменевих методів (68 спостережень) — тільки в 17 (25,0 %), що змушує сумніватися у можливості потенціювання променевого лікування 5-фторурацилом при даному способі введення препарату. У загальній групі радикальних резекцій після різних способів дрібно-протяжного опромінювання 5-річне виживання склали 48,5 %, середня тривалість життя — 3,3 року. Отримані результати змусили нас відмовитися від даного способу терапії місцево-нерезектабельних пухлин з метою приведення в резектабельний стан і розпочати пошук нових рішень. Одним з них ми визнали використання великих фракцій у лікуванні РПК. Наша клініка має достатній досвід застосування великофракційного опромінювання резектабельних форм РПК, яке значно поліпшило безпосередні та віддалені результати лікування [5, 6, 7]. Це дозволило нам перенести основні розроблені принципи терапії на нерезектабельні форми.

Розроблено таку програму ПТ місцево-нерезектабельних пухлин:

1-й (великофракційний) етап інтенсивно-розщепленого курсу ПТ (без хемотерапії або з нею);

інтервал 3–4 тижні;

оцінка мобільності пухлини й ухвалення рішення про можливість операції або необхідність подальшого променевого лікування;

2-й (дрібно-протяжний) етап інтенсивно-розщепленого курсу ПТ (без хемотерапії або з нею);  
інтервал 3–4 тижні;

оцінка мобільності пухлини і ухвалення рішення про можливість оперативного втручання або необхідність проведення паліативної хемотерапії та симптоматичного лікування.

На 1-му етапі — інтенсивний курс ПТ великими фракціями — РОД 5 Гр, СОД — 25 Гр з наступною відстроченою оцінкою мобільності пухлини через 3–4 тижні. При визначенні пухлини як мобільної, приймалося рішення про оперативне втручання, при збереженні її іммобільності — про наступне опромінювання. При виборі режиму фракціонування на другому етапі ПТ ми враховували необхідність досягнення порівняно високих доз іонізувального випромінення й опромінення великих об'ємів тканин. У зв'язку з цим ми відмовилися від великих фракцій на користь дрібних, зважаючи на повідомлення про велику кількість постпроменевих ускладнень при повторному застосуванні великофракційного опромінення, РОД склала 2 Гр, СОД — 24 Гр. У цьому випадку променева програма відповідала інтенсивно-розщепленому курсу. Далі знову витримували інтервал у 3–4 тижні з наступною оцінкою мобільності пухлини. З появою мобільності приймали рішення про оперативне втручання, при збереженні обмеженої мобільності або іммобільності проводили паліативне лікування. Ми не залишили спроб досягти потенціювання променевого ефекту хемотерапією 5-фторурацилом, який у ряді випадків уводили внутрівінним шляхом, що в результаті склало нам дві незалежні групи лікування — променевого та хемопроменевого. Передопераційному впливу за запропонованою програмою лікування місцево-нерезектабельних пухлин прямої кишки піддали 784 пацієнти, з них променевий метод застосовано в 680 (86,7 %), хемопроменевий — у 104 (13,3 %) випадках. На етапах лікування не з'явилися на прийом для оцінки променевого ефекту і, відповідно, вибули з-під спостереження 207 (26,4 %) пацієнтів, 577 (73,6 %) залишилися під спостереженням. Як резектабельний пухлинний процес розцінено у 551 з них, у зв'язку з чим було почато оперативне втручання, у 26 випадках в операції відмовлено через прояв віддаленої генералізації або збереження іммобільності пухлинного процесу. Із загальної кількості допущених до операції хворих радикальні операції вдалося виконати в 374, паліативні — у 67 випадках. Симптоматичними втручаннями були у 110 випадках. Щодо кількості хворих (784), які почали лікування, загальний показник резектабельності після розробленої програми передопераційного впливу склав 441 (56,2 %). Ми також маємо можливість роздільно оцінки ефективності променевого і хемопроменевого способів великофракційного впливу щодо початкової кількості хворих (табл. 2).

Таблиця 2  
Показники резектабельності після променевого і хемопроменевого великофракційного впливу на місцево-поширені пухлини прямої кишки

Варіант впливу	Кількість спостережень		Резекція			
			радикальна		паліативна	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПТ	680	100	374	55,0	67	9,8
ПТ + в/в ХТ	104	100	19	18,2	7	6,7

Після променевого впливу радикальні операції вдалося виконати у 55,0 % випадків, паліативні — у 9,8 %, загальний сумарний показник резектабельності склав 59,5 %. Після поєдання променової і хемотерапії показники резектабельності були значно нижчі і викликали мало оптимізму, відповідно склавши 18,2, 6,7 і 25,0 %. Таке положення дозволяє думати про недоцільність внутрівінного введення 5-фторурацилу у лікуванні масивних місцево-поширеніх пухлин прямої кишки.

Ретроспективний аналіз випадків неефективності застосування розроблених передопераційних способів великофракційного променевого впливу на місцево-нерезектабельні пухлини переконав нас у тому, що майже 90 % з них належали до так званих «іммобільних», або «загнаних» форм, тобто позитивний результат, в основному, спостерігався при обмежено-мобільних пухлинах. Це змусило нас надалі виділити іммобільні пухлини в окрему групу і націлило на пошук нового рішення для підвищення ефективності лікування. Найбільш обґрутованим на сьогодні ми визнали використання розробленого в клініці способу ендолімфатичної хемотерапії. За аналогією з попередньою тактикою ПТ хворих піддали інтенсивному й інтенсивно-розщепленому передопераційному хемопроменевому лікуванню з використанням ендолімфатичного введення 5-фторурацилу — усього 330 випадків, що склало нам неоад'юvantну програму передопераційного впливу [8, 9]. Після її реалізації на прийом для оцінки ефекту не прийшли — 100 (30,3 %) чоловік. З решти залишених під спостереженням 230 (69,7 %) осіб неоперабельними були визнані 13 через ознаки віддаленої метастатичної дисемінації або збереженої іммобільності пухлини. З допущених до оперативного втручання 217 пацієнтів видалення пухлини стало можливим у 161 (табл. 3).

Таблиця 3  
Показники резектабельності після неоад'юvantного хемопроменевого впливу на іммобільні пухлини прямої кишки

Характер лікування	Кількість спостережень		Резекція			
			радикальна		паліативна	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПТ+е/л ХТ	330	100	130	39,3	31	9,3

Результати комплексного неоад'ювантного впливу променевого лікування й ендолімфатичної хемотерапії на іммобільні пухлини прямої кишки відповідали таким показникам резектабельності: у радикальному обсязі — 39,3 % випадку, у паліативному — 9,3 %, загальна резектабельність — 48,7 %. Таким чином, розробленим програмам великофракційного впливу, у тому числі в різних варіантах поєднання з хемотерапією, були піддані 1286 первинних пацієнтів з місцево-нерезектабельними пухлинами прямої кишки. Це дозволило надалі видати пухлини в радикальному і паліативному об'ємах у 690 (53,6 %) випадках. Підсумовуючи й аналізуючи результати роздільного цілеспрямованого застосування усіх розроблених способів великофракційного впливу на обмежено-мобільні та іммобільні пухлини прямої кишки, можна дійти обґрутованого висновку про їх вищу ефективність порівняно з відомим дрібно-протяжним (пролонгованим) методом ПТ (табл. 4).

Таблиця 4  
Ефективність променевих методів передопераційного впливу на місцево-поширені РПК

Способ опромінювання	Питома вага спостережень (%)		
	резектабельність	резекція	
		радикальна	паліативна
Дрібно-протяжне	32,5	27,3	5,2
Великофракційне	56,3	46,9	9,4

Використання великофракційного опромінювання в комбінованому та комплексному впливі на місцево-поширені пухлини дозволило підвищити резектабельність на 16,8 %, зокрема радикальну на 13,4 %, паліативну — на 3,4 %. Оперативні втручання здійснювали розробленими у клініці способами хірургічного лікування РПК. У структурі радикальних втручань первинно-відновні та сфинктерозберігальні резекції склали 544 (98,4 %) спостереження. Післяоператійні ускладнення відзначено в 25,2 % випадків, післяоператійна летальність склали 3,4 %. Питома вага паліативних первинно-відновних і сфинктерозберігальних резекцій склали 104 (96,9 %), післяоператійні ускладнення відзначено в 31,6 % випадків, післяоператійна летальність склали 8,2 %; 5-річне виживання і середня тривалість життя після радикальних операцій становили: за відсутності метастазів у регіонарні лімfovузли — 67,6 % і 4,05 року відповідно, при метастатичному ураженні регіонарних лімfovузлів — 43,8 % і 3,58 року. Ми не побачили позитивного впливу ад'ювантної післяоператійної хемопроменевої терапії при використанні традиційних схем і режимів у всіх випадках. Після паліативних резекцій 2- і 3-річне виживання склали, відповідно, 42,2 і 30,4 %, 5-річне — 14,5 %, середня тривалість життя — 2,27 року. Найефективнішим способом післяоператійного пошкоджуючого впливу на невидалені пухлинні інфільтрати і метастази визнано ендолімфатичну хемотерапію. Її використання дозволило досягти в даній підгрупі хворих показників 2- і 3-річного

виживання в 51,2 і 38,4 % відповідно, а 5-річного виживання і середньої тривалості життя відповідно 17,3 % і 2,61 року. У групі пацієнтів, яким не вдалося видати пухлину, середня тривалість життя склали 1,47 року (18 міс.). Ми не побачили суттєвого поліпшення цього показника після проведення різних схем паліативної хемотерапії, однак отриманий досить високий результат цілком обґрутовано пояснили вираженим впливом розроблених способів передопераційної хемопроменевої терапії.

Інформацію про повторні оперативні втручання у віддаленому післяопераційному періоді вдалося одержати на 425 пацієнтів після радикальних первинно-відновних і сфинктерозберігальних резекцій прямої кишки. Частість необхідності формування розвантажувальних колостом склали лише 16 (3,9 %) випадків, причому тільки 11 (2,6 %) з них були зумовлені рецидивом пухлинного процесу та стисненням просвіту кишки. Після паліативних первинно-відновних і сфинктерозберігальних втручань (простежено 78 пацієнтів) необхідність формування розвантажувальних колостом виникла у 8 (9,8 %) спостереженнях, причому у 2 (2,8 %) випадках на 3-й і 4-й рік післяопераційного періоду.

Отже, розроблена програма комбінованого і комплексного великофракційного променевого впливу на обмежено мобільні та іммобільні пухлини прямої кишки дозволяє значно поліпшити якість життя та віддалені результати лікування завдяки підвищенню резектабельності поширеніх пухлин прямої кишки і виконанню первинно-відновних та сфинктерозберігальних операцій.

## Література

1. Думанский Ю.В., Кузнецова Л.Н., Попадинец А.А. и др. // Архив клин. и эксперим. мед. — 2000. — Т. 9, №4. — С. 517–519.
2. Трапезников Н., Аксель Е. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1998 г. — М: РОНЦ им. Н.И.Блохина РАМН, — 2000. — 270 с.
3. Бердов Б.А., Цыб А.Ф., Юрченко Н.И. Диагностика и комбинированное лечение рака прямой кишки. — М.: Медицина, 1986. — 271 с.
4. Grothey A., Deschler B., Kroening H. et al. Bolus 5-Fluorouracil (5-Fu) Folinic Acid (FA) (Meyo) vs. Weekly, High-Dose 24h 5Fu infusion/FA+Oxaliplatin (LONP) in Advanced Colorectal Cancer (CRC). Results of a MULTICENTER Randomized Phase III study // 3rd International Conference “Perspective in colorectal cancer: a consensus meeting”. — Dublin, 2001. — Abs. 59.
5. Башеев В.Х. Оптимізація тактики лікування раку нижньоампулярного відділу прямої кишки: Автореф. дис ... д-ра мед. наук: — Донецьк, 2003. — 32 с.
6. Бережной В.В. Доопераційна променева терапія на фоні ендолімфатичного введення 5-фторурацилу в комплексному лікуванні хворих на рак прямої кишки: Автореф. дис ... канд. мед. наук: — Донецьк, 1996. — 24 с.
7. Бондарь Г.В., Башеев В.Х. Оптимизация тактики лечения рака дистальных отделов прямой кишки // Матер. X з'їзду онкологів України (Крим, 10–12 жовт. 2001 р.) — К., 2001. — С. 97–98.
8. Бондарь Г.В., Башеев В.Х. // Журн. АМН України. — 1996. — Т. 2, № 4. — С. 644–655.
9. Бондарь Г.В., Яковец Ю.И. // Вопр. онкол. — 1974. — № 7. — С. 99–101.

А.В. Важенин, Н.В. Ваганов,  
Д.Б. Калантаев, Д.А. Важенина,  
И.А. Важенин

ГЛПУ «Челябинский областной онкологический диспансер» — Уральская клиническая база ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Росздрава,  
Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Радиационная онкология» ЮУНЦ РАМН, Челябинск, Россия

## О реализации создания Центра позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-центра)

### On realization of PET Center project in Cheliabinsk region

**Summary.** The world experience of using PET diagnosis is characterized. Information about Positron-Emission Tomography Center project with a planned capacity of 5000 investigations per year at Cheliabinsk Regional Oncology Hospital is presented.

**Key words:** positron emission tomography, center organization.

**Резюме.** Схарактеризовано світовий досвід застосування ПЕТ-діагностики та подано інформацію про проект створення Центру позитронно-емісійної томографії з розрахунковою пропускною спроможністю 5 тисяч досліджень на рік на базі Челябінського обласного онкологічного диспансеру.

**Ключові слова:** позитронно-емісійна томографія, організація центру.

**Ключевые слова:** позитронно-эмиссионная томография, организация центра.

Частота возникновения, распространенность и тяжесть течения злокачественных новообразований занимают одну из лидирующих позиций в структуре заболеваемости населения всего мира и России в частности (по этим показателям Россия занимает 16-е место среди мужчин и 28-е — среди женщин). По онкологической заболеваемости Челябинская область занимает 6-е место среди территорий Российской Федерации, причем более 50 % больных регистрируются с III—IV стадиями заболевания. Данные литературы, статистических исследований и ежедневной работы врачей-онкологов свидетельствуют об упорно возрастающем количестве злокачественных опухолей, ставящем вопрос о своевременном их выявлении и определении распространенности в ряд самых актуальных [1, 2].

Особенно критической становится эта ситуация в крупных промышленных центрах, регионах с неблагоприятной экологической обстановкой, подвергшихся воздействию особо опасных факторов в результате техногенных катастроф и промышленных выбросов. Челябинская область без преувеличения может служить примером такой ситуации — массивное радиационное воздействие в результате аварии на ПО «Маяк» в 1957 году, активная работа на территории области производств с мощным воздействием на сотрудников вредных производственных факторов, с высоким уровнем загрязнения окружающей среды токсичными промышленными отходами [1].

Наряду с этим не менее остро стоит вопрос о внедрении высокотехнологичных современных методов ранней диагностики заболеваний кардиологического и неврологического профиля [3, 4]. Появление современных высокочувствительных устройств для пространственной регистрации продуктов ядерных реакций открывает новые возможности в области ранней диагностики многих онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений деятельности центральной нервной системы. Одним из самых перспективных видов радиоизотопной диагностики, быстро развивающимся в последние десять лет, является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). В основе метода — мгновенная регистрация излучения, испускаемого селективно поглощенным тем или иным органом фармпрепаратом, т. е. возможность оценки общей картины распределения и движения в организме введенного фармпрепарата, протекания биохимических процессов, что позволяет определить болезнь в самом ее начале, даже на самых ранних бессимптомных стадиях [5–7]. Методы ПЭТ позволяют проводить исследования на молекулярном уровне, которые невозможно осуществить другими известными в мире на сегодняшний день способами [3, 8–10].

Мировой опыт применения ПЭТ-диагностики показал, что ее особенные преимущества обеспечивают значительное повышение качества раннего выявления и, следовательно, лечения большинства онкологических, сердечно-сосудистых, эндокринных и других заболеваний. Использование ПЭТ выявило существенное расширение диагностических возможностей по сравнению с рентгеновской компьютерной и магниторезонансной томографией, которые, например, при ряде локализаций злокачественных опухолей отстают от ПЭТ-визуализации на 6–12 месяцев [1, 2]. Особо успешное применение ПЭТ нашла для наиболее раннего выявления онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, их индивидуальных характеристик и особенностей, являющихся наиболее частой причиной смертности. Для многих из таких случаев ПЭТ — безальтернативна [2, 3].

В настоящее время в мире функционирует около 500 ПЭТ-центров, а существующая потребность в новых центрах оценивается на уровне 15–20 в год [4]. В России действует всего 5 ПЭТ-центров (Москва, Санкт-Петербург), занимающихся преимущественно научно-исследовательской деятельностью.

Коллектив Челябинского областного онкологического диспансера (ЧООД) активно занимается проработкой проекта создания Центра позитронно-эмиссионной томографии. К настоящему времени под научным руководством члена-корреспондента РАМН, профессора, доктора медицинских наук, Заслуженного врача РФ А.В. Важенина подготовлен ряд специалистов высшей квалификации по вопросам лучевой диагностики и клиническому применению результатов молекулярных методов визуализации в клинической практике.

В 2007 году руководством Челябинской области принято стратегическое решение о создании в системе здравоохранения области Центра позитронно-эмиссионной томографии, проведен конкурс на строительство и поставку оборудования «под ключ» и в декабре 2007 года подписаны необходимые для начала строительства документы. По принятому договору начато строительство на территории ГЛПУ Челябинского областного онкологического диспансера — интегрированного производственно-радиофармацевтического и ПЭТ-диагностического центра для обеспечения качественно более высокого уровня и увеличения количества радионуклидных методов исследования в онкологии, кардиологии, неврологии и функциональной диагностике. Проведенный нами анализ практической деятельности работы посещенных нами ПЭТ-центров России, Европы и США свидетельствует о том, что около 80 % обследуемого ими контингента составляют больные онкологического профиля: приблизительно 15 % — пациенты с кардиологической патологией, 5 % — неврологические больные [4]. Такой же профиль больных следует ожидать и в Уральском ПЭТ-центре. Проект включает все необходимое оборудование [6] для проведения ПЭТ-исследований: компактный циклотрон для синтеза ультракоротковременных радионуклидов ( $F-18$ ,  $C-11$ ,  $N-13$ ,  $O-15$ ), необходимых для проведения ПЭТ-исследований, модули синтеза, фасовки и контроля качества радиофармпрепараторов (РФП) в комплекте с дозиметрическим и радиационно-защитным оборудованием, совмещенный ПЭТ/КТ-сканер (64 среза) для онкологических, кардиологических и неврологических исследований с расширенным программным пакетом, гамма-камера (совмещенная с КТ-сканером) для функциональной диагностики в кардиологии и общей терапии (РФП на основе элюата, получаемого из медицинского генератора  $Tc^{99m}$ ) с необходимым оборудованием для синтеза и фасовки РФП в комплекте с дозиметрическим и радиационно-защитным оборудованием, система планирования лучевой и инвазивной терапии, система хранения, обработки и распределения цифровых медицинских диагностических изображений и формирования заключений. Интегрированное использование диагностических возможностей гамма-камеры и ПЭТ/КТ-сканера в едином центре согласуется с современной Концепцией молекулярных методов медицинской визуализации и имеет определенные экономические или медицинские преимущества за счет рационального использования специализированных диагностических возможностей обоих аппаратов, строгого распределения потоков пациентов, исходя из диагностических задач, возможности использования общей системы утилизации радиоактивных отходов и дезактивации персонала, единой административно-хозяйственной организации [8,14].

Все необходимое оборудование и технологии производства РФП и проведения исследований будут предоставлены фирмой Siemens (Германия).

Работа в ПЭТ-центре планируется в две смены (по 20 человек за рабочий день) с 8-00, т. е. расчетная пропускная способность Уральского ПЭТ-центра составит около 5 тысяч исследований в год при двухсменном графике работы на одном ПЭТ/КТ-томографе. Имеющиеся мощности циклотрона и лаборатории для производства РФП позволяют обеспечить загрузку не менее 3 ПЭТ/КТ систем, в перспективе планируется установка в едином центре еще 2 таких же, что даст возможность пропорционально увеличить пропускную способность при одновременном снижении более чем на 50 % капитальных и текущих затрат.

С целью углубленного изучения вопросов ПЭТ-диагностики 24 мая 2007 года коллективом ЧООД при участии Российской ассоциации онкологов и Ассоциации онкологов УрФО проведена научно-практическая конференция с международным и всероссийским участием: «Направления и перспективы развития лучевой терапии и лучевой диагностики в Уральском федеральном округе и Челябинской области», на которой ведущими учеными в этой области представлены последние данные о современных возможностях и перспективах развития ПЭТ-диагностики, особенностях ее клинического применения.

Результатами внедрения ПЭТ-диагностики станет повышение качества диагностики первичных и метастатических поражений различных органов и систем на самых ранних стадиях заболевания и определение оптимальной тактики и контроль эффективности специфического лечения (хирургия, химиотерапия, лучевая терапия), а также повышение качества проведения функциональной диагностики в кардиологии, неврологии и общей терапии за счет применения различных методов молекулярной визуализации.

Ввод в эксплуатацию Центра позитронно-эмиссионной томографии планируется в июле 2009, врачи Урало-Сибирского региона получат уникальную возможность применять для диагностики самый информативный на современном этапе развития медицинской науки и техники метод интраскопии — позитронно-эмиссионную томографию, что позволит совершить качественный прорыв в проблеме ранней диагностики онкологических и многих других заболеваний.

## Литература

1. Важенин А.В. Радиационная онкология: организация, тактика, пути развития / А.В. Важенин. — М.: Изд-во РАМН, 2003. — 236 с.
2. В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Б.Н. Ковалев и др. // Казан. мед. журн. — 2000. — Т. 81, № 4. — С. 241–248.
3. Akhurst T. // J. Nucl. Med. — 2000. — Vol. 41, № 14. — P. 961–963.
4. Cook G.J.R. // Brit. J. Radiol. — 2001. — Vol. 74, № 3. — P. 399–401.
5. Костеников Н.А. Позитронная эмиссионная томография — новые возможности в онкологии / Н.А. Костеников, М.М. Власова, Е.Е. Кузнецова // Тез. докл. науч. сессии: «Современные возможности лучевой диагностики повреждений и заболеваний у военнослужащих». — СПб, 1997. — С.36–37.

6. Корсаков М.В. Руководство по ПЭТ радиохимии. — СПб, 2002. — 180 с.
7. Костеников Н.А. Роль ПЭТ в диагностике и оценке результатов лечения опухолей головного мозга (ГМ) // Матер. III съезда онкологов и радиологов СНГ. (Минск, 25–28 мая 2004 г.). — Минск, 2004. — Ч. 2. — С. 259–260.
8. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Радионуклидная диагностика для практических врачей. — Томск, 2004. — 387 с.
9. Beyer T., Watson C.C., Meltzer C.C. et al. // Electromed. — 2001. — Vol. 69, № 2. — P. 120–126.
10. Beyer T., Townsend D.W., Blodgett T. // J. Nucl. Med. — 2002. — Vol. 43, № 1. — P. 24–34.
11. Anderson H. and Price P. // Eur. J. Cancer. — 2000. — Vol. 36, № 12. — P. 2028–2035.
12. Czech N., Brenner W., Kampen W.U., Henze E. // Dtsch. Med. Wochenschr. — 2000. — Vol. 125, № 18. — P. 565–567.
13. Ruhlmann J., Oehr P., Biersack H.-J. PET in Oncology. — Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg, Germany, 1999.
14. Бравве Ю.И., Федорова Т.К., Величкина Н.Н. // Актуальные проблемы деятельности диагностических центров в современных условиях: Матер. ежегод. конф. ДиАМА. — М., 2002. — С.36–37.

А.В. Важенин<sup>1</sup>, Г.Н. Рыкованов<sup>2</sup>,  
Г.В. Мокичев<sup>2</sup>, Е.Ю. Лукина<sup>1</sup>,  
З.З. Мунасипов<sup>2</sup>, А.И. Кузнецова<sup>1</sup>

ГЛПУ Челябинский областной онкологический диспансер — Уральская клиническая база ФГУ «Российского научного центра рентгенорадиологии»  
Министерства здравоохранения РФ,  
ПНИЛ «Радиационная онкология»  
ЮУНЦ РАМН,

РФЯЦ ВНИИТФ — Федеральный ядерный центр им. акад. Е.И. Забабахина, Челябинск, Россия

## **Отдаленные результаты сочетанной фотонно-нейтронной терапии злокачественных новообразований околоушной слюнной железы в Уральском центре нейтронной терапии**

### **Long-term results of combination photon-neutron therapy of parotid gland malignancy at Ural Center for Neutron Therapy**

**Summary.** Combination photon-neutron radiation therapy is a promising and optimal method of treatment for tumors of parotid glands, which promotes a stable control of the tumor process, improves the quality of life of the patients and creates the conditions for organ-preserving treatment.

**Key words:** cancer of parotid gland, photon-neutron therapy.

**Резюме.** Поєднана фотонно-нейтронна променева терапія — перспективний і оптимальний метод лікування хворих з новоутворами привушних слинних залоз, що забезпечує тривалу стабілізацію пухлинного процесу, поліпшує якість життя пацієнтів і створює умови для проведення органозберіального лікування.

**Ключові слова:** рак привушної слинної залози, фотонно-нейтронна терапія.

**Ключевые слова:** рак околоушной слюнной железы, фотонно-нейтронная терапия.

Среди всех злокачественных новообразований опухоли слюнных желез составляют 0,5–1,0 %. В общей

структуре заболеваемости по РФ опухоли данной локализации встречаются у 0,24 % мужчин и у 0,20 % женщин. В 25 % случаев опухоли околоушных слюнных желез оказываются злокачественными [1]. Высоки также показатели заболеваемости в Исландии, Израиле, Канаде, Швеции и на Гавайских островах.

По Челябинской области в 2006 году было зарегистрировано 27 новых случаев злокачественных опухолей слюнных желез: у мужчин — 13 (0,002 %), женщин — 14 (0,0019 %). В 2007 г. (всего 25 случаев) — у 15 мужчин (0,0023 %), 10 — женщин (0,0013 %).

Опухоли довольно часто рецидивируют после операции или применения комбинированных методов лечения. Это связано с анатомическими особенностями данного органа, а именно — отсутствием капсулы и наличием заглоточного отростка. Опухоли околоушных слюнных желез резистентны к фотонному излучению, прохождение нервов через толщу ткани и вероятность развития послеоперационных осложнений «останавливает» больных в отношении выбора комбинированного лечения. Вследствие поверхностного расположения опухоли околоушных слюнных желез являются идеальной клинической моделью для изучения эффективности нейтронной терапии (НТ).

Анализ отечественных и зарубежных исследований доказывает высокую эффективность лечения опухолей данной локализации быстрыми нейтронами. Hendry et al. (1982) считают НТ методом выбора для пациентов с неоперабельными и рецидивными опухолями слюнных желез.

В исследовании описаны результаты лечения 72 пациентов с цистаденокарциномами слюнных желез. Полная регрессия достигнута в 28 случаях, частичная — в 35. При наличии опухоли размерами менее 3 см при НТ получена 100 %-я резорбция опухоли. В группе пациентов с размерами новообразования 3–6 см соотношение полных редукций составило 100 и 33 % соответственно, а общая и безрецидивная двухлетняя выживаемость — 85 и 81 %, 5-летняя — 58 и 53 %. Многообещающие результаты лечения неоперабельных опухолей слюнных желез быстрыми нейтронами 14 МэВ нейтронного генератора получены в Амстердаме голландскими радиологами. Полная регрессия опухолей достигнута более чем в 90 % случаев.

G.E. Laramore, J.M. Krall, T.W. Griffin et al., группа исследователей Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) в США и Medical Research Council (MRC) в Великобритании провели рандомизированное исследование по оценке эффективности НТ и конвенциальной фотонной и / или электронной терапии [2, 3].

В группу были включены больные с ранее не оперированными или рецидивными опухолями малых или больших слюнных желез. Частота полных регрессий в группе с НТ составила 85 % (11/13) и 33 % (4/12),  $p = 0,01$ . Полная регрессия поражения затылочных лимфоузлов составила 86 % (6/7) для нейтронов и 25 % (1/4) для фотонов.

Через 2 года показатели локального / регионарного контроля были: 67 % — НТ и 17 % — для фо-

тонов ( $\rho = 0,005$ ). Показатели выживаемости 62 и 25 % соответственно ( $\rho = 0,10$ ).

Через 10 лет данные локорегионарного контроля были значительно выше в группе где использовалась НТ ( $\rho = 0,009$ ), но показатели выживаемости были хуже (15 против 25 %,  $\rho = \text{n.s.}$ ).

Причиной неудач в группе, где проводилась НТ, были отдаленные метастазы, а в группе фотонной и электронной лучевой терапии — локальные/регионарные рецидивы.

По данным W. Duncan, J. Ott, S. Arnott et al. (Эдинбург), излечение быстрыми нейтронами злокачественных опухолей слюнных желез составляет 57 % [4].

Л.И. Мусабаева отмечает, что у больных со злокачественными опухолями слюнных желез, получивших комбинированное лечение, а именно операцию и НТ в послеоперационном периоде, ни в одном случае за 2-летний период не было отмечено возникновения рецидива [5].

Дальнейшее наблюдение за пролеченными больными показало, что продолжительность жизни у отдельных пациентов после НТ составляла 10 и более лет и ни в одном случае не отмечено возникновения вторичной опухоли в местах облучения быстрыми нейтронами.

H. Tsunemoto, S.Y. Yoo (1975–1994 гг.) National Institute of Radiological Science (NIRS) — проанализировали результаты мультицентрового рандомизированного исследования на 2129 пациентах со злокачественными новообразованиями околоушных желез, предстательной железы и с аденокарциномой прямой кишки. Исследование проводилось на циклотроне мощностью 30 МэВ. Было отмечено, что при любых аденокарциномах лечение с применением НТ дает больший эффект в сравнении с традиционной фотонной терапией. Показатели 5-летнего локального контроля составили 79 %, частота лучевых осложнений — 8,8 %.

F.J. Prött, U. Haverkamp, N. Willich (1985–1995 гг.) — г. Мюнстер, Германия, — впервые отметили уменьшение объема опухолевого процесса при проведении предоперационного курса НТ. Исследование проводилось на циклотроне с энергией пучка 14 МэВ у 269 больных.

K.J. Stelzer, G.E. Laramore, T.W. Griffin, W.J. Koh — исследователи Университета нейтронной терапии — получили отдаленные результаты

лечения околоушной слюнной железы. Показатели локального контроля при СФНТ составили 56 %, ДГТ — 25 % ( $\rho = 0,009$ ). 10-летняя выживаемость: СФНТ — 25 %, ДГТ — 15 % (статистически недостоверна). Причиной неудач в исследуемой группе стали отдаленные метастазы, вызвавшие смерть большинства пациентов [6].

Особый интерес вызвало исследование P.E. Huber et al. (2001), в котором авторы сравнили эффективность лучевой терапии в двух группах: нейтронной терапии в монорежиме ( $n = 24$ ) на циклотроне мощностью 14,1 МэВ до СОД = 16 Гр, фотонно-нейтронной терапии ( $n = 36$ ) до СОД = 32 Гр гамма-излучения и вкладом нейтронного 8 Гр. Результаты 5-летнего локального контроля в первой и второй группах составили 75 и 32 %, однако осложнения — 19 и 10 % соответственно. В обеих группах показатели общей выживаемости были одинаковыми и связанными с отдаленными метастазами. Таким образом, можно утверждать, что терапия быстрыми нейтронами является терапией выбора при нерезектабельном первичном и рецидивном раке слюнных желез.

На современном этапе большое внимание уделяется качеству жизни пациентов. Американские исследователи определяют его как физическое, эмоциональное, финансовое и духовное благополучие человека. По решению Американского общества клинической онкологии (ASCO) и NCI, качество жизни по значимости критериев оценки результатов противоопухолевой терапии стоит даже выше, чем уровень безрецидивной выживаемости.

Цель данного исследования — оценить эффективность сочетанной фотонно-нейтронной лучевой терапии в лечении больных со злокачественными новообразованиями околоушных слюнных желез.

За период с 1999 по 2007 год в Уральском нейтронном центре СФНТ получили 31 человек со злокачественными новообразованиями околоушных слюнных желез.

Фотонный этап во всех группах применяли в режимах традиционного фракционирования до суммарной очаговой дозы (СОД) 44 Гр. Этап нейтронного облучения — в режиме мультифракционирования с разовой очаговой дозой (РОД) 0,3 Гр 2 раза в день с интервалом между фракциями не менее 3 часов до СОД = 2,4 Гр. В перерывах между фракциями про-

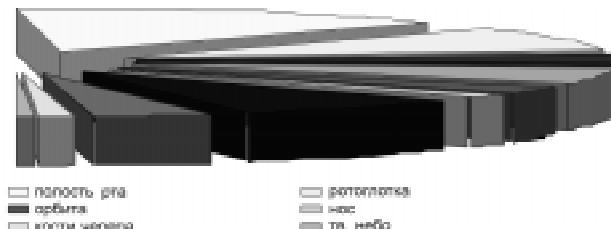
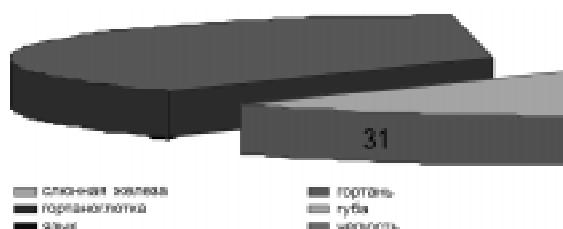


Рис. 1. Дизайн исследования случай — контроль:

1-я группа (исследуемая) — комбинированное лечение с пред- или послеоперационным курсом СФНТ,  $n = 15$  больных; 2-я группа (исследуемая) — СФНТ в самостоятельном варианте,  $n = 16$  больных. Проводили НТ до и после фотонного этапа; 3-я группа (контрольная) — только фотонная терапия (группа контроля),  $n = 25$  больных

водился курс лазеротерапии расфокусированным лучом ЛНГ-222 для купирования радиоэпителиита. Доза 2,4 Гр достигается равными порциями за 8 сеансов. Средняя энергия нейтронов в свободном пространстве равна 10,5 МэВ, доля гамма-излучения составляет 4–8 %. Больным курс лучевой терапии начинали с фотонного этапа в ЧООД с использованием гамма-терапевтических аппаратов Theratron-elit 80, Рокус-М, Агат-Р, медицинских линейных ускорителей электронов Philips SL-15 и SL-20. Вклад нейтронного облучения в суммарную дозу составил 18–25 %.

При регрессии опухоли более 50 % курс лучевой терапии продолжали до эквивалентной дозы. При регрессии менее 50 % выполняли оперативное вмешательство. Исследуемая и сравниваемая группы были сопоставлены по режиму фракционирования и суммарной очаговой дозе.

Распределение больных по возрасту выглядело следующим образом:

До 50 лет — 10 (30 %), 51–60 лет — 7 (23), 61–70 лет — 8 (26), старше 71 года — 6 (21 %). По гистологическому строению новообразования распределились так:adenокарциномы — 26 (97 %) случаев, плоскоклеточный рак — 2 (0,6 %), адено-кистозный рак — 3 (1 %), мукоэпидермоидный рак — 5 (1,4 %).

Мы проанализировали непосредственные и отдаленные результаты нейтронно-фотонной терапии в самостоятельном и комбинированном лечении у 31 пациента с раком околоушной слюнной железы. Диагноз верифицирован у 100 % больных до начала лечения. По международной классификации TNM, распространенность опухолевого процесса (табл. 1) оценивали при помощи индекса T3-4N0-1M0.

Таблица 1

Распространенность опухолевого процесса

Стадия по TNM	Группа	
	исследуемая	сравнения
T1N0-2	3 (9,8 %)	3 (10,0 %)
T2N1-2	7 (21,1 %)	5 (20,0 %)
T3N0	6 (19,0 %)	5 (20,0 %)
T3N1-2	9 (30,0 %)	7 (30,0 %)
T4N0-1	7 (20,1 %)	5 (20,0 %)
Всего	31 (100,0 %)	25 (100,0 %)

Группа сравнения состояла из 25 пациентов, сходных по возрастному и половому составу. По распространенности опухолевого процесса — в основной группе и группе сравнения превалировали III–IV стадии болезни.

По радикальной программе сочетанная фотонно-нейтронная терапия проведена 16 пациентам, с учетом их неоперабельного рака. Комбинированное лечение — 15 больным. Последним в отделениях челюстно-лицевой хирургии различных клиник Челябинска выполнены нерадикальные операции, что оп-

ределило впоследствии выбор послеоперационного курса смешанной фотонно-нейтронной терапии. В эту группу также вошли больные с сочетанной фотонно-нейтронной терапией в предоперационном периоде ( $n=5$ ), когда проведение хирургического вмешательства на 1-м этапе было невозможным в связи с размерами первичного очага. Курс СФНТ в данном случае проводился для уменьшения объема оперативного вмешательства.

У всех пациентов 1 и 2-й групп после проведения НТ наблюдался довольно выраженный положительный эффект лечения.

В дальнейшем проводился курс фотонной терапии до результирующей дозы 70,4 изо Гр. Пациентам второй группы, получившим послеоперационный курс сочетанной фотонно-нейтронной терапии, результирующая доза составила 54,4–55,4 изо Гр.

При оценке результатов СФНТ у 5 больных с предоперационным курсом СФНТ по схеме: \* ФТ 42 Гр + НТ 14,4 изо Гр = 56,4 изо Гр, отмечено уменьшение опухолевого процесса на 20–25 %, что повышало резекtabельность опухоли.

Далее выполнялась паротидэктомия с обязательным гистологическим исследованием удаленного материала. Послеоперационный период протекал без особенностей, заживление послеоперационной раны происходило в срок у всех пациентов.

При оценке гистологического материала патоморфоз 3-й степени выявлен у 3 пациентов, 4-й степень — у 1 и 1-й степень — у 1 больного.

Непосредственные результаты исследуемых и контрольной групп: резорбция 100 % — в исследуемой группе в 8 (25 %) случаях, в контроле — 0 (0 %), резорбция более 50 % — 22 (72 %) и 16 (64 %) соответственно, менее 50 % — 1(3 %) и 9 (46 %) случаях соответственно.

Оценка отдаленных результатов лечения (рис.2) выявила значительное преимущество смешанной фотонно-нейтронной терапии по сравнению с применением одного фотонного излучения в различных терапевтических программах. Только у 1 пациента основной группы после комбинированного лечения мы наблюдали прогрессирование процесса в виде появления метастазов в лимфатические узлы шеи.

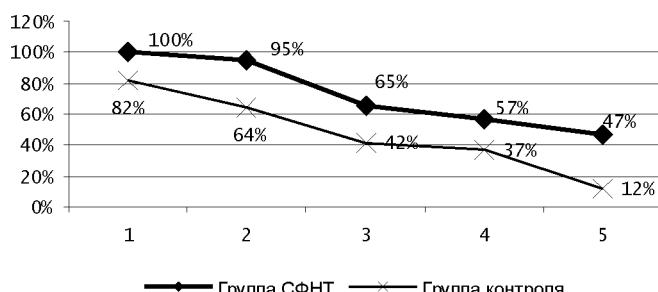


Рис. 2. Отдаленные результаты выживаемости больных со злокачественными новообразованиями слюнных желез в основной и контрольной группе (показатели безрецидивной выживаемости)

Лучевые реакции 1–2 степени кожи и слизистых оболочек зоны облучения в 1-й и 2-й группах составили 76 %, не требовали прерывания курса лучевой терапии и купировались на фоне медикаментозного лечения.

Таким образом, можно утверждать, что: СФНТ является перспективным и оптимальным методом лечения больных с опухолями околоушных слюнных желез и обеспечивает длительную стабилизацию опухолевого процесса. Данный метод улучшает качественные характеристики жизни пациентов. Применение СФНТ на первом этапе создает условия для проведения органосохранного лечения.

### Литература

1. Важенин А.В., Панова И.Е. Радиационная онкология, организация, тактика, пути развития. — М., 2003.
2. Duncan W., Orr J., Arnott S. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1987. — Vol. 13, — 2. — P. 171–178.
3. Laramore G.E., Krall J.M., Griffin T.W., Duncan W. et al. // Internat. j. of radiat. oncol., biol., phys. — 1993. Sept. — Vol. 27, issue 2. — P. 235–240.
4. Мусабаева Л.И., Лисин В.А. Применение нейтронов в онкологии. — Томск, 1998. — 72 с.
5. Вестн. Рос. онкол. научн. центра им. Н.Н. Блохина РАМН. — Т.17, № 3, прил. 1. — 2006. — С. 39.
6. Laramore G., Krall J., Griffin T. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1993. — Vol. 27. — P. 235–240.

А.В. Важенин, О.А. Гладков,  
Т.М. Шарабура, Е.Ю. Лукина

ГППУ «Челябинский областной онкологический диспансер» — Клиническая база ФГУ «Российского научного центра рентгенорадиологии»  
Министерства здравоохранения РФ,

ГОУ ВПО «Челябинская Государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»,  
Челябинск, Россия

### Результаты химиолучевой терапии мелкоклеточного рака легкого Results of chemoradiation therapy for small-cell lung cancer

**Summary.** Radiation therapy with accelerated hyperfractionation delivered together with polychemotherapy using ER scheme in patients with small-cell lung cancer demonstrated high efficacy (up to 80%) with moderate toxicity.

**Key words:** small-cell lung cancer, radiation therapy, accelerated hyperfractionation.

**Резюме.** Встановлено, що променева терапія в режимі прискореного гіперфракціонування, яке проводиться одночасно з поліхіміотерапією за схемою ER у хворих на дрібноклітинний рак, відрізняється високою ефективністю (до 80 %) при помірній токсичності.

**Ключові слова:** дрібноклітинний рак легені, променева терапія, прискорене гіперфракціонування.

**Ключевые слова:** мелкоклеточный рак легкого, лучевая терапия, ускоренное гиперфракционирование.

На долю мелкоклеточного рака легких (МРЛ) приходится до 25 % всех случаев рака данной локализации. Данная морфологическая форма характеризуется ранним метастазированием, чувствительностью

к лучевой и химиотерапии. Стандартом лечения МРЛ является химиолучевая терапия, которая позволила получить более высокие значения показателей выживаемости в сравнении с химиотерапией [1, 3, 4].

Pignon и соавт. провели мета-анализ с оценкой 13 рандомизированных исследований, включивших 2 410 больных МРЛ. Относительный риск смерти в группе химиолучевого лечения, по сравнению с группой химиотерапии, составил 0,86,  $\rho = 0,001$ , соответствующий 14 %-му уменьшению летальности и абсолютному улучшению 3-летней общей выживаемости на 5,4 %. В ряде исследований были показаны преимущества одновременной химиолучевой терапии перед последовательными схемами лечения и большая эффективность нетрадиционного фракционирования перед конвенциональным облучением [1, 5]. Для повышения эффективности лечения было предложено увеличение общей дозы традиционного режима фракционирования и режима ускоренного гиперфракционирования. Благодаря исследованию I фазы CALGB 8837 установлено значение максимальной толерантной дозы, равной 70 Гр и 45 Гр для этих двух режимов соответственно [2]. Вместе с тем, разноречивы мнения авторов по поводу основных параметров лечения, не определена оптимальная схема лечения МРЛ.

Цель данного исследования заключалась в оценке эффективности и токсичности химиолучевой терапии (ХЛТ) в режиме ускоренного гиперфракционирования (УГФ) при различной последовательности лучевого и лекарственного компонентов у больных мелкоклеточным раком легких.

Проведено проспективное, сравнительное, рандомизированное исследование с включением 119 больных с ограниченной стадией МРЛ (согласно VALG). Медиана возраста составила 54 года. Одновременную ХЛТ (I группа) получили 79 больных, 39 из них облучались одновременно с 1-м и 2-м циклами ХТ (IA группа); 40 человек — одновременно с 3-м и 4-м циклами ХТ (IB группа). Последовательно 4 цикла ХТ и курс ЛТ (II группа) получили 40 больных. Облучение проводилось с разовой дозой 1,5 Гр 2 раза в день с интервалом 4 часа 5 раз в неделю. Суммарная очаговая доза на лимфатические узлы средостения и корня легкого на стороне поражения составляла 41 Гр и на опухоль легкого 54 Гр, что эквивалентно 60 Гр традиционного фракционирования. ХТ включала 4 цикла по схеме ER.

В исследуемых группах преобладали лица мужского пола, медиана возраста составила 54 года, преобладали больные с IIIA стадией МРЛ. Различия групп по основным прогностическим факторам были не значимы.

Эффект лечения оценивали через 4 недели после завершения ХЛТ по критериям RECIST. Общий эффект составил 79,5, 80,0 и 67,5 %; в том числе

полный ответ — 25,6, 20,0 и 20,0% в группах IA, IB и II соответственно. Токсические реакции оценивали по критериям CTC-NCIC ver.3.0. Токсичность одновременной ХЛТ была достоверно выше, чем при последовательной схеме лечения. При этом частота нейтропений 3–4 степени 17,9 и 20% в IA и IB группах, эзофагиты 3–4 степени имели место у 2 (5,1%) больных IA группы. Не было ни одного случая тяжелых пульмонитов.

Отдаленные результаты прослежены у 110 больных. Медиана наблюдения составила в исследуемых группах соответственно 37,5, 29 и 50 месяцев. Общая двухлетняя выживаемость составила в IA группе 30,8%, медиана выживаемости не достигнута, в IB группе — 37,5% и 24 месяца и во II группе 27% и 18,5 месяцев соответственно ( $p = 0,52$ ). Медиана времени до прогрессирования составила 16, 15 и 14 месяцев в IA, IB и II группах соответственно ( $p = 0,75$ ).

Таким образом, можно отметить высокую эффективность ЛТ в режиме УГФ, проводимую одновременно с ХТ по схеме ЕР, у больных МРЛ при умеренной токсичности. Отмечена тенденция к более высокой эффективности раннего начала одновременной химиолучевой терапии.

### Література

1. Консервативное лечение рака легкого. / В.А. Горбунова, А.Ф. Маренич, З.П. Михина, О.В. Извекова; Под ред. В.А. Горбуновой. — М.: Литтера, 2005. — 128 с.
2. Choi N.C., Herndon J.E. II, Rosenman J. et al. // J. Clin. Oncol. — 1998. — Vol. 16. — P. 3528–3536.
3. Faivre-Finn C. et al. // Clin. Lung. Cancer. — 2005. — Vol. 7. — P. 23–29.
4. Pignon J.P. et al. // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 327. — P. 1618–1624.
5. Turrissi A.T. et al. // The New Engl. J. of Med. — 1999. — Vol. 340. — P. 265–271.

Ю.К. Вівчаренко, І.Ю. Костінський,  
Г.Є. Крижанівська, І.М. Остапяк,  
І.Г. Раєць

Івано-Франківський обласний клінічний  
онкологічний диспансер

**Використання синглетно-кисневої  
терапії для профілактики променевих  
пульмонітів при проведенні променової  
терапії у хворих на рак легень**

**The use of singlet-oxygen therapy  
for prevention of radiation pulmonitis  
caused by radiation therapy for lung  
cancer**

**Summary.** The use of singlet-oxygen inhalation therapy at radiotherapy for lung cancer was established to facilitate reduction of the frequency of lung tissue radiation lesions.

**Key words:** lung cancer, radiomodification, singlet-oxygen therapy.

**Резюме.** Установлено, что использование синглетно-кислородной терапии ингаляционным способом при лучевом

лечении рака легкого позволяет уменьшить частоту лучевых поражений легочной ткани.

**Ключевые слова:** рак легкого, радиомодификация, синглетно-кислородная терапия.

**Ключові слова:** рак легені, радіомодифікація, синглетно-киснева терапія.

У структурі онкологічної захворюваності рак легень (РЛ) займає друге місце. В Україні, як і в інших країнах світу, спостерігається стабілізація рівня захворюваності на РЛ і його ранньої діагностики — близько 10%. Більшість захворілих виявляють на стадії місцево-поширеного процесу, коли радикальне лікування є вже неможливим. В Україні таке лікування РЛ забезпечується тільки в 10, а спеціальне — в 38% випадків.

Серед хворих на недрібноклітинний РЛ при консервативному лікуванні (променеве, хемопроменеве) 5-річне виживання не перевищує 5%, і тільки 10–15% хворих на дрібноклітинний рак живуть протягом 3 років.

Основним методом радикальної терапії таких пацієнтів є комбінований, із використанням обов'язкового хірургічного компонента і застосуванням променевого та хемотерапевтичного лікування.

У зв'язку із особливостями клінічного перебігу РЛ, переважанням поширених форм захворювання, наявністю протипоказань чи відмовою від оперативного лікування основна частина хворих отримує консервативну терапію в тому чи іншому складі та черговості. Для проведення повноцінної, ефективної променевої терапії (ПТ) при РЛ необхідні значні сумарні осередкові дози (СОД) гамма-випромінення (65–70 Гр і більше), які можуть викликати променеве ушкодження навколошніх прилеглих до пухлини тканин, і, насамперед, легеневої. Частота променевих пульмонітів становить у середньому, за даними вітчизняних та іноземних авторів, від 22 до 85%.

Отже, останнім часом у багатьох онкологічних клініках та центрах України і зарубіжжя проводять дослідження з використанням радіомодифікації для поліпшення результатів променевого лікування РЛ, запобігання виникненню променевих ушкоджень здорової легеневої тканини. Радіомодифікаторами служать агенти, які мають різні механізми дії (хемопрепарати, радіосенсиблізатори, синглетно-киснева та СВЧ-терапія, гіперосмолярні розчини глукози, гіпоксичні суміші).

У нашому дослідженні з метою радіомодифікації використовували синглетно-кисневу терапію, яку здійснювали за допомогою спеціальних медичних апаратів МІТ-С за виробленою в ОКОД методикою, та розщеплений курс опромінювання.

За 2005–2007 pp. була проведена радикальна ПТ 200 хворим на РЛ, які перебували на лікуванні в Івано-Франківському ОКОД. Відповідно контрольну групу, в якій проводили тільки ПТ, склали 165 пацієнтів, у досліджувану групу, де проводили ПТ одночасно

із сеансами синглетно-кисневої терапії, ввійшли 35 осіб.

Променеве лікування хворих з недрібноклітинним РЛ у контрольній групі здійснювали за методикою розщепленого курсу — 2 однакових етапи, разова доза — 2 Гр, СОД 32–35 Гр за етап, перерва між етапами — 2 тижні (СОД 64–70 Гр), за показаннями проводили також додаткове опромінення надключичних ділянок СОД 44 Гр, у хворих із дрібноклітинним РЛ — аналогічно, лише з меншими СОД (50–60 Гр). Після закінчення опромінення середостіння виконували додаткове опромінювання головного мозку (профілактичне) до СОД 30 Гр.

Променеве лікування в досліджуваній групі відбувалося аналогічно на гамма-апаратах АГАТ-Р1 та ЛУЧ-1.

У дні опромінювання хворим досліджуваної групи проводили сеанси синглетно-кисневої терапії на апараті МІТ-С безпосередньо перед сеансами ПТ інгаляційним способом протягом 7 хвилин. Всього за етап виконували по 16–18 сеансів СКТ. Застосування синглетно-кисневої суміші виявляє заміщуючу (ліквідує недостатність активного кисню у тканинах і крові), нервово-рефлекторну і місцеву дію. Посилює процеси охоронного гальмування в корі головного мозку, виявляє седативну і гіпосенсибілізуючу дію, сприяє відновленню нервової регуляції дихання, кровопостачання і обміну речовин, які порушуються під впливом гіпоксії і ендотоксикозу.

У табл. 1 подано дані про поширення пухлинного новоутвору за системою TNM, а в табл. 2 відображене розподіл хворих контрольної групи за гістологічною структурою пухлини.

*Таблиця 1  
Поширеність новоутвору за системою TNM у хворих контрольної групи*

Стадія за TNM	Кількість хворих
T2N1M0	13
T3N0M0	15
T3N1M0	49
T3N2M0	56
T2N3M0	24
T4N0M0	8
Разом	165

*Таблиця 2  
Розподіл хворих у контрольній групі за гістологічною структурою новоутвору*

Морфологічна структура пухлини	Кількість хворих
Аденокарцинома різного ступеня зрілості	11
Плоскоклітинний рак різного ступеня зрілості	122
Недиференційований рак	6
Дрібноклітинний рак	26

У табл. 3 наведено дані про поширеність пухлинного новоутвору у хворих досліджуваної групи за системою TNM, а в табл. 4 — розподіл пацієнтів за гістологічною структурою пухлини.

*Таблиця 3  
Поширеність пухлинного процесу за TNM у хворих досліджуваної групи*

Стадія за TNM	Кількість хворих
T2N1M0	4
T3N1M0	8
T3N2M0	14
T2N3M0	9
Разом	35

*Таблиця 4  
Розподіл хворих досліджуваної групи за гістологічною структурою пухлини*

Морфологічна структура пухлини	Кількість хворих
Плоскоклітинний рак різного ступеня зрілості	22
Недиференційований рак	2
Дрібноклітинний рак	11

Наши клінічні спостереження показали, що 100 % хворих отримали повний курс ПТ за радикальною програмою.

Кількість променевих ушкоджень легеневої тканини в контрольній групі представлена в табл. 5, а в досліджуваній групі — в табл. 6.

*Таблиця 5  
Кількість променевих ушкоджень легеневої тканини у хворих контрольної групи*

Ушкодження	Кількість хворих	Відсоток випадків
Ранній пульмоніт (3–6 міс.)	23	13,9
Пізній пульмоніт (понад 6 міс.)	36	21,8
Разом	59	35,7

*Таблиця 6  
Кількість ушкоджень легеневої тканини у хворих досліджуваної групи*

Ушкодження	Кількість хворих	Відсоток випадків
Ранній пульмоніт (3–6 міс.)	1	2,85
Пізній пульмоніт (понад 6 міс.)	2	5,71
Разом	3	8,57

Найбільше хворих з променевими пульмонітами було в контрольній групі пацієнтів із диференційованими формами пухлин (плоскоклітинний та залозис-

тий рак) — 53 особи, з дрібноклітинним РЛ — 6 хворих. В останніх було значне місцеве поширення пухлинного процесу, з масивним ураженням лімfovузлів середостіння, ателектазом часток легень, периферичною локалізацією новоутвору, синдромом стиснення верхньої порожнистої вени, а відповідно були значними й розміри поля опромінювання. В досліджуваній групі (3 хворих) виникнення пульмонітів було зумовлене значним поширенням пухлинного процесу із синдромом стиснення ВПВ.

Клінічно променеві пульмоніти здебільшого супроводжувалися помірною задишкою, мало- або непродуктивним кашлем, іноді — незначним кровохарканням, субфебрильною температурою ( $37,2$ – $37,5$  °C), помірними більовими відчуттями за грудиною, аускультивно відзначалося жорстківі дихання, прослуховувалися розсіяні сухі та звідка — вологі хріпи, спостерігався помірний акроцианоз. При рентгенологічному дослідженні ОГК траплялися ознаки, характерні для гострої вогнищової пневмонії. Лабораторні дослідження особливих змін не виявили, крім підвищення ШОЕ, нейтрофільного лейкоцитозу. Хворим з променевим пульмонітом призначали відповідне лікування, яке включало в себе антибіотикотерапію (широкого спектра дії), гормонотерапію, бронхолітичні та муколітичні засоби, серцеві препарати, вітаміни, інгаляції із сумішами на основі димексиду 15–20 %, препарати для поліпшення реологічних властивостей крові. У випадку ранніх та пізніх променевих пульмонітів (після закінчення ПТ) хворі отримували коригуюче лікування за місцем проживання, у випадках виникнення променевих ускладнень у процесі ПТ (3 хворих контролальної групи на 2-му етапі ТГТ) корекцію проводили паралельно із ПТ.

Отже, використання наведеної методики лікування місцевопоширеного раку легень дає можливість підвищити ефективність ПТ без променевих ускладнень і пошкоджень. При цьому значно зменшується кількість променевих ушкоджень легеневої тканини — променевих пульмонітів (8,57 % проти 35,70 %), особливо ранніх (2,85 % проти 13,90 %).

Дана методика вигідна у медичному та економічному плані, не потребує значних матеріальних витрат на проведення коригуючого лікування променевих пульмонітів. Застосування розробленої методики не погіршує умов проведення самої ПТ. З метою визначення доцільності застосування її в широкій практиці необхідне подальше вивчення віддалених результатів лікування.

О.О. Галай, С.Г. Бондаренко

Львівський державний онкологічний  
регіональний лікувально-діагностичний центр

## Реконструктивні операції у хворих на рак гортаноглотки після променевого лікування

### Reconstructive surgery in patients with laryngopharyngeal cancer after radiation therapy

**Summary.** Reconstructive surgery for laryngopharyngeal cancer after radiation therapy is shown to be an effective method of treatment allowing restoring the natural feeding.

**Key words:** laryngopharyngeal cancer, reconstructive surgery, radiation therapy.

**Резюме.** Показано, что реконструктивная хирургия рака гортаноглотки после лучевой терапии — эффективный метод улучшения качества жизни больных, позволяющий восстановить возможность естественного приема пищи.

**Ключевые слова:** рак гортаноглотки, реконструктивная хирургия, лучевая терапия.

**Ключові слова:** рак гортаноглотки, реконструктивна хірургія, променева терапія.

Рак гортаноглотки та глотки (РГГ) трапляється доволі рідко, головним чином у чоловіків віком 50–60 років [1]. З огляду на те, що дана патологія проявляється у пізніх стадіях, рання діагностика цих процесів утруднена і відсоток виявлених I–II ст. доволі малий. Через поширеність РГГ, нерідко складно диференціювати первинне походження пухлини. Першим етапом у лікуванні цієї недуги є хірургічне втручання — переважно фаринголарингектомія. У деяких випадках, зважаючи на розташування пухлини та ступінь поширення процесу на гортань, можливо виконати органозберігальні операції зі збереженням останньої. Після проведення фаринголарингектомії у пацієнтів знижується якість життя через втрату можливості природного прийому їжі; харчування здійснюється через езофагостому за допомогою шлункового зонда.

Існують хірургічні методи реконструкції глотки, які можуть забезпечити відновлення природного годування хворих [1, 3]. Вони поділяються на три групи: місцевими тканинами (ушивання місцевими тканинами та гортанно-трахеальними структурами), реконструкція шкірою (вистилання вільних клаптів шкіри чи слизової, поворот шкірних і шкірно-м'язових клаптів), вісцеральні методи (трансплантація на ніжці шлункової трубки чи товстої кишки, реваскуляризація вільного трансплантата тонкої кишки, антрального відділу шлунка, сигмоподібної кишки). Такі операції можна проводити як одномоментно, при проведенні хірургічного втручання, так і відкладено у часі — після проведення післяопераційного хемопроменевого лікування.

У відділенні пухлин голови та шиї Львівського онкоцентру було проведено 7 оперативних утручань з використанням методів реконструкції глотки (2 хворих з пухлиною передньої стінки гортаноглотки з поширенням на гортань та шийний відділ страв-

воходу, 1 — задньої стінки глотки та носоглотки, з поширенням на гортань, 4 — задньої стінки глотки та гортаноглотки).

Одному з хворих на РГГ з поширенням на шийний відділ стравоходу (проростання процесу через стравохід у задню стінку трахеї) було проведено циркулярну резекцію гортаноглотки, задньої стінки гортані, шийного відділу стравоходу та трьох кілець трахеї; передню частину гортані збережено і використано для формування харчової трубки.

Другому хворому на РГГ проведено фаринголарингектомію і після мобілізації слизової залишків глотки, слизової язика та стравоходу накладено глотко-стравохідний анастомоз.

Пациєнту з раком глотки та поширенням на задню стінку носоглотки виконано фаринголарингектомію з резекцією задньої стінки носоглотки. Через 6 місяців після первинного оперативного втручання та променевого лікування зроблено реконструкцію глотки за рахунок шкірних клаптів. Післяопераційний період ускладнився відкриттям фарингостоми діаметром 4 см, яка була успішно ушита через 1,5 міс.

Трьом хворим на РГГ проведено фаринголарингектомію. Через 6 міс. після первинного оперативного втручання та променевого лікування їм виконано реконструкцію глотки за рахунок повороту шкірних клаптів.

Четвертому пацієнту проведено органозберігальну операцію — резекцію задньої стінки глотки та гортаноглотки зі збереженням гортані, пластику глотки за рахунок повороту шкірного клаптя, формування бічної фарингостоми. Через 3 міс. після первинного оперативного втручання та променевого лікування фарингостому успішно ушито.

У п'яти з лікованих було відновлено природне харчування. Одному з них успішно поставлено голосовий протез і відновлено мовленнєву функцію. Одному хворому з даної групи збережено гортань і відновлено природне харчування. Тільки одній особі не вдалося відновити природне харчування, хворий помер від цирозу печінки.

Реконструктивна хірургія при хірургічному лікуванні раку глотки, гортаноглотки та гортані значно поліпшує якість життя хворих, дає їм можливість повернутися до соціально активного способу життя. Всім хворим перед реконструктивною операцією проводили променеву терапію сумарною осередковою дозою до 60 Гр. Найбільшу перспективу при даній патології мають вісцеральні методи реконструкції після фаринголарингектомії. Перевага вісцеральних методів полягає у відсутності кількох етапів хірургічного втручання, менший кількості післяопераційних ускладнень, можливості проведення специфічного консервативного лікування через 3—4 тижні. Водночас для використання вісцеральних методів реконструкції глотки необхідна відповідна технічна підготовка та наявність двох адекватних бригад хірургів.

## Література

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. — М., 2000. — С. 329–379.
2. Матякин Е.Г. Реконструктивная пластическая хирургия при опухолях головы и шеи. Опухоли головы и шеи. — М., 1997. — С. 429–460.
3. Cordeiro P.G. General principles of reconstructive surgery for head and neck cancer. A multidisciplinary approach. — New York, 1999. — Р. 197–217.

З.Э. Гедревич, О.А. Барановский,  
И.Г. Тарутин

УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер»,  
Минск, Республика Беларусь

## О строительстве новых радиологических корпусов в онкологических диспансерах On construction of new radiology buildings in oncology hospitals

**Summary.** Contemporary requirements to provision with diagnostic and therapeutic radiology equipment are presented. The necessary value of the equipment for radiation therapy in republic of Belarus by 2012 was calculated.

**Key words:** radiology service, cancer patients.

**Резюме.** Наведено сучасні вимоги до забезпечення діагностичним і лікувальним радіологічним обладнанням і проведено розрахунок необхідної кількості апаратів для променевої терапії в Республіці Білорусь на період до 2012 р.

**Ключові слова:** радіологічна допомога, онкологічні хворі.

**Ключевые слова:** радиологическая помощь, онкологические больные.

Обеспечение радиологической помощи онкологическим больным на современном уровне, как правило, ограничивается конструктивными особенностями используемых помещений, построенных в середине прошлого столетия. Реконструкция имеющихся корпусов и строительство новых должны производиться с учетом полного соответствия требованиям, предъявляемым к новому оборудованию для диагностической радиологии, ядерной медицины и лучевой терапии (ЛТ).

В строящихся зданиях оптимальным является размещение в едином комплексе радиологического корпуса, отделения лучевой диагностики, ядерной медицины, дистанционной и контактной ЛТ, а также лаборатории инженерно-физического обеспечения медицинского облучения и радиационной безопасности. Коечный фонд отделений ЛТ может располагаться в этих же корпусах.

Для работы на современном уровне радиологический корпус должен иметь следующую основную лечебно-диагностическую аппаратуру:

а) диагностическое оборудование:

компьютерные томографы: рентгеновский, магнитнорезонансный, однофотонный эмиссионный и в перспективе — позитронно-эмиссионный;

рентгеновский комплекс для ангиографических исследований;

рентгенодиагностические аппараты, включая цифровые маммограф и флюорограф;

б) оборудование для подготовки к лучевой терапии: два симулятора (для подготовки к дистанционной ЛТ и для контактной ЛТ);

топометрический компьютерный рентгеновский томограф с увеличенной апертурой (для подготовки пациентов к проведению лучевого лечения на медицинских ускорителях и гамма-терапевтических аппаратах);

в) оборудование для проведения ЛТ:

линейные ускорители;

дистанционные гамма-терапевтические аппараты;

брехитерапевтические аппараты с источниками ириди-192;

аппарат короткофокусной рентгенотерапии.

Следует учесть особенности эксплуатации радиотерапевтической техники. В учреждении должно быть не менее двух, желательно, одинаковых аппаратов, как для дистанционного, так и для контактного облучения. Это позволит сохранить временное распределение дозы, получаемой пациентами, даже при выходе одного аппарата из строя. Не понадобится и проведение повторной предлучевой подготовки и перерасчета планов облучения пациентов при проведении дистанционной радиотерапии.

В крупных диспансерах парк аппаратов может быть существенно увеличен и соответствовать потребностям регионов обслуживаемого населения.

Количество диагностического оборудования также определяется их максимально возможной загрузкой и числом пациентов, направляемых на исследования.

Все аппараты, устанавливаемые в радиологическом корпусе, должны быть обеспечены бесперебойным питанием и работать в две смены.

Приведем расчет количества аппаратов ЛТ на примере Минского городского клинического онкологического диспансера (МГКОД). Предполагается к 2012 году в диспандере реконструировать устаревший радиологический корпус, не отвечающий современным требованиям лучевой диагностики и ЛТ.

По данным республиканского канцер-регистра, в 1996 году в Минске заболело раком 5000 человек, в 2000 году — 5440 человек, в 2004 — 6870 человек, в 2007 — 7300 [1, 2]. Рост заболеваемости за каждые 5 лет составил в среднем 16,5 %.

Применим вычисленный тренд для оценки онкологической заболеваемости населения в 2012 году, когда предполагается сдача в эксплуатацию второй очереди корпуса, в которой должна быть запущена первая часть новых аппаратов для дистанционного облучения. Прогнозируемая заболеваемость составит 8500 человек.

Для дальнейших расчетов используем величину 9000 человек (с учетом увеличения числа жителей Минска до 1800 тысяч и изменения половозрастной структуры населения).

По рекомендациям международных профессиональных организаций, ЛТ должны пройти от 60 до

70 % первичных онкологических больных [3, 4]. В дальнейших расчетах используем величину 65 %.

Из 9000 тех, кто заболеет в 2012 году, число первичных пациентов, нуждающихся в ЛТ, составит 5850 человек. Следует к этой величине добавить 10 % пациентов, получающих повторную ЛТ. Тогда общее число больных, направляемых на дистанционное облучение в 2012 году, составит 6400 человек.

Методики применяемой ЛТ, разрабатываемые в начале 21-го столетия, направлены на увеличение поглощенной дозы на опухолевые очаги, зоны регионарного распространения опухолей и удаленные метастазы. На новых мощных современных аппаратах с помощью методик IMRT, IGRT, D4, стереотаксиса и других оказалось возможным увеличить суммарные поглощенные дозы на мишень до 70–80 Гр и более. В паллиативных курсах суммарная поглощенная доза доводится до 50–60 Гр.

Для дальнейших расчетов принимаем среднюю величину поглощенной дозы 55 Гр.

Суммарная поглощенная доза, необходимая для лечения 6400 человек, составит в 2012 году 352 тыс. Гр.

Современные международные документы рекомендуют среднюю еженедельную загрузку аппаратов для простых методик дистанционного облучения больных 1000 Гр в неделю. Для мощных ускорителей, на которых применяются методики, упомянутые ранее, рекомендуется нагрузку уменьшать до 500 Гр в неделю [3]. Исходя из величины 352 000 Гр/г., рассчитаем недельную суммарную поглощенную дозу, отпускаемую пациентам.  $352\ 000 : 52 = 6770$  Гр в неделю. Получаем: 7 простых аппаратов для дистанционного облучения и 9 — с учетом применения самого современного лучевого лечения (IMRT, IGRT, 4D).

Следует учесть необходимость проведения мероприятий по техническому обслуживанию аппаратов, контролю качества их работы, а также простой аппаратов из-за ремонта при их выходе из строя. Поэтому крайне необходимо иметь в корпусе резервный аппарат, который кроме работы в обычном режиме, позволял бы избегать напряженности в работе радиологических отделений, неизбежно возникающей при временном недостатке техники для облучения.

Предлагается следующая оптимальная структура парка аппаратов для дистанционной ЛТ в МГКОД с учетом ограниченной территории:

два линейных ускорителя с двумя энергиями фотонов (6 и 18 МВ) и пучками выведенных электронов с энергией от 4 до 21 МэВ;

два малых линейных ускорителя с энергией фотонов 4–6 МВ и, желательно, с выведенным пучком электронов с энергией от 4 до 14 МэВ;

три гамма-терапевтических аппарата с зарядами кобальта-60.

В мировой ЛТ в настоящее время существует тенденция отказа от использования гамма-терапевтических аппаратов в пользу ускорителей электронов на

енергию 4–6МВ. Некоторые из них позволяют выводить на пациентов пучки электронов с энергией от 5 до 14 МэВ, что может оказаться полезным для лечения в небольших клиниках. В некоторых странах дистанционные гамма-терапевтические аппараты с источниками кобальта-60 не применяются вообще. Но на этих установках существенно упрощаются проблемы радиационной защиты персонала и пациентов, а также экологические проблемы, связанные с захоронением отработанных источников кобальта.

Контактная ЛТ применяется в онкологии значительно реже, чем дистанционное облучение. Поэтому и количество гамма-терапевтических аппаратов для контактной ЛТ может быть меньшим, однако не менее двух, что позволяет обеспечить потребность региона в брахитерапии и неукоснительное соблюдение временного режима фракционирования.

Следует остановиться на структуре Отделения ядерной медицины МГКОД. Особенностью его функционирования является широкое применение радионуклидной терапии патологических процессов в щитовидной железе. В Республике Беларусь после катастрофы на Чернобыльской АЭС увеличилась заболеваемость раком этой локализации. Диспансер является клинической базой Республиканского центра заболеваний щитовидной железы. Около пятисот пациентов ежегодно получают радиоийодтерапию по современным протоколам, как и пациенты, страдающие диффузным токсическим зобом.

Расширение базы диспансера позволит увеличить количество пролеченных больных вдвое. Однако возникает проблема утилизации жидких радиоактивных отходов после лечения этих больных. Существующий норматив выписки пациентов из отделений ядерной медицины — 3 мкЗв/час на расстоянии 1 м от пациентов, требует их нахождения в специальном стационаре в течение нескольких суток. В стоящемся радиологическом корпусе должно быть расположено 20 «активных» коек. Расчеты емкости отстойников в соответствии с существующими нормативными документами показали необходимость их создания в объеме, превышающем 600 м<sup>3</sup>, что представляет собой достаточно сложную задачу.

Строительство новых и реконструкция старых действующих зданий для радиологических отделений диспансеров позволит внедрить в клиническую практику современные высокотехнологические методы лечения больных и, тем самым, повысить их выживаемость, а также улучшить качество дальнейшей жизни.

## Литература

1. Канцер-регистр Республики Беларусь. — 2008.
2. Залуцкий И.В., Аверкин Ю.И., Артемова Н.А. и др. Эпидемиология злокачественных новообразований в Беларуси. — Минск, 2006. — 205 с.
3. Quality Assurance in Radiotherapy. — Geneva: WHO, 1988.
4. Radiation Protection in the Design of Radiotherapy Facilities. // Safety Report Series Vienna, IAEA, 2006. — № 47. — P. 5.

М.А. Добровольський, Н.Є. Таварткіладзе,  
Н.І. Рябченко, Л.В. Коротинська

Одеський обласний онкологічний диспансер

## Наш досвід застосування препарату «Темодал» як радіомодифікатора при лікуванні метастатичних уражень головного мозку

### The experience of Temodal administration as a radiomodifier at treatment of brain metastases

**Summary.** Radiation therapy combined with Temodal is a promising method of treatment for inoperable metastases of solid tumors to the brain improving the quality of life and general survival.

**Key words:** metastases, brain, radiation therapy, Temodal.

**Резюме.** Лучевая терапия в комбинации с темодалом — перспективный метод лечения больных с неоперабельными метастазами солидных опухолей в головной мозг, улучшающий качество жизни и общую выживаемость пациентов.

**Ключевые слова:** метастазы, головной мозг, лучевая терапия, темодал.

**Ключові слова:** метастази, головний мозок, променева терапія, темодал.

Метастази в головний мозок — серйозне ускладнення пухлинного процесу, яке відзначають у 12–20 % онкологічних хворих. У структурі метастатичних уражень головного мозку перше місце займає рак легені (РЛ) (48 %), далі — рак грудної залози (РГЗ) (15 %), меланома (9 %), рак товстої кишки (РТК) (5 %), та нирки (4 %). Метастази в мозок сарком, семіном та інших пухлин трапляються рідше (Alfred Yung W.K., 2003).

За звичай метастази в головний мозок розвиваються протягом періоду від 6 місяців до 2 років після виявлення первинної пухлини та асоціюються із прогресуванням хвороби. Вони можуть проявлятися в будь-який час захворювання, виникають як мета-, так і синхронно. Внутрімозкові метастази в 10–22 % можуть бути першим проявом захворювання або виявлятися під час лікування.

Діагноз метастазів у головний мозок звичайно встановлюють після появи неврологічних симптомів і підтверджують при комп'ютерній томографії (КТ) з контрастним підсиленням або при магнітнорезонансній томографії (МРТ). Слід зазначити, що МРТ — найчутливіший метод для виявлення метастазів у головний мозок.

Основні клінічні прояви метастатичного ураження головного мозку такі: рухові порушення (парези, плегії) — 24 %, епінапади — 23, головні болі — 16, психічні порушення — 14, нудота й блування — 11, порушення функції черепно-мозкових нервів — 10 %.

З появою характерних скарг пацієнтів, які раніше одержали спеціальне лікування з приводу РЛ, РГЗ, меланоми та інших пухлин, онколог практично безсилій. Гіркий досвід ґрунтується на розумінні несприятливості прогнозу в поєднанні з відсутністю можливості відчутно допомогти цим хворим. У кожного

п'ятого онкологічного хворого розвиваються метастази в головний мозок.

Такі метастази завжди гематогенні, вони продукують і секретують ангіогенні субстанції, що надає їм васкуляризованості й дозволяє пухлинним клітинам легше проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Симптоми метастатичного ураження головного мозку зазвичай розвиваються протягом кількох тижнів і залежать від розмірів, кількості та локалізації метастазів.

Вибір тактики лікування залежить від характеру інтрацраніального ураження й стану пацієнта в момент постановки діагнозу метастатичного ураження центральної нервової системи. Оскільки лише незначна частина пацієнтів з поодинокими метастазами в головний мозок може бути вилікувана повністю, у більшості випадків терапія зводиться до паліативної допомоги, основне завдання якої — поліпшення (або підтримання) якості життя хворих.

Стандартним методом лікування є опромінювання головного мозку на фоні проведення симптоматичної терапії. Однак результати залишають бажати кращого. Існуючі терапевтичні підходи (променева терапія, хемотерапія нітрозопохідними) справляють незначний позитивний ефект, не позбавлені вираженої безпосередньої або віддаленої токсичності, що вимагає розробки нових можливостей лікування.

До сучасної практики терапії онкологічних захворювань впроваджено темодал (темозоломід) — новий перспективний препарат для лікування пухлин центральної нервової системи. Він належить до групи алкілуючих агентів 2-го покоління, які відносяться до класу імідазотетразинів. Доведено його ефективність при лікуванні пацієнтів з метастатичними ураженнями головного мозку.

Темодал, завдяки наявним у нього властивостям: проникненню крізь гематоенцефалічний бар'єр; інтенсивному накопиченню в тканині пухлини; 100 %-вій біодоступності — метилиюванню дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), що забезпечує протипухлинний ушкоджувальний ефект; здатності до спонтанного перетворення в активний метаболіт без необхідності додаткової активації в печінці; практичній відсутності кумуляції — активно вивчався й обґрутовано може бути рекомендованим для лікування метастазів солідних пухлин у головний мозок.

Метою нашого дослідження стала оцінка безпосередніх результатів лікування хворих із метастатичним ураженням головного мозку при одночасному призначенні темодалу (темозолому) і променевої терапії (ПТ).

За період 2006–2007 рр. на базі відділення дистанційної променевої терапії Одеського обласного онкологічного диспансеру було проліковано 13 хворих з неоперабельними метастазами в головний мозок. У пацієнтів спостерігалися різні первинні локалізації: в 5 осіб — меланома; 5 — РГЗ; 2 — недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ); 1 — дрібноклітинний рак легень (ДКРЛ).

До початку основного курсу лікування всі хворі були обстежені на комп'ютерному томографі з метою виявлення віддалених метастазів і оптимізації топометричної підготовки.

Для опрацювання комп'ютерних томограм, підготовки топометричних і дозиметричних карт під час планування ПТ використовували планувальну систему PLAN 2000 W, променеве лікування проводили на кобальтовій установці ТЕРАГАМ-К-01.

Кількість і розміри полів при опромінюванні вторинних пухлин варіювали залежно від розмірів, кількості й локалізації метастатичних осередків. Під час планування ПТ чітко вибирали необхідний обсяг уражених тканин, що дозволило домогтися дозного максимуму на патологічному осередку при дистанційній ПТ.

При поодиноких ураженнях опромінювання проводили в режимі ротації з максимальним захистом здорових тканин головного мозку, при множинних метастатичних осередках — з 2 протилежних полів при дотриманні стандартного укладання.

Темодал призначали в дозі  $75 \text{ mg/m}^2$  протягом усього періоду ПТ на головний мозок (3 Гр/добу, СОД — 30 Гр). Після закінчення курсу ПТ хворі одержували темодал у монорежимі  $150\text{--}200 \text{ mg/m}^2$  до 6 циклів.

У результаті проведеного лікування в усіх хворих поліпшився неврологічний статус, що дозволило зменшити дозу протисудомінних препаратів і кортикоステроїдів, зменшилася інтенсивність головних болів, це позитивно позначилося на якості життя пацієнтів.

Через 1 місяць після закінчення хемопроменевого лікування всі хворі пройшли контрольне обстеження на комп'ютерному томографі. За даними обстеження тільки в 1 хворого з меланомою було встановлено прогресування хвороби.

Таблиця 1  
Виживаність хворих із метастазами у мозок,  
які одержували лікування темодалом  
у комбінації з ПТ (через 1 місяць)

Нозоформа	Кількість хворих, н				
	разом	регресія		стабілізація	прогресування
		повна	часткова		
ДКРЛ	1	1	-	-	-
НДКРЛ	2	-	2	-	-
РГЗ	5	1	1	3	-
Меланома	5	0	2	2	1
Разом	13	2	5	5	1

Темодал — зручний у застосуванні, безпечний і ефективний препарат, який значно поліпшує якість життя пацієнтів з метастатичними ураженнями головного мозку. Його можна рекомендувати для консолідаційної терапії після основного курсу лікування для запобігання розвиткові метастазів у головний мозок або як першу лінію терапії рецидивів прогресуючих форм солідних пухлин.

Через 6 місяців було проведено повторну оцінку стану спостережуваної групи хворих на комп'ютерному томографі (табл. 2). Ми спостерігали 12 пацієнтів, оскільки хворий із прогресуючою меланомою до моменту огляду помер.

Таблиця 2

*Виживаність хворих із метастазами у мозок, які отримували лікування темодалом у комбінації із ПТ (через 6 місяців)*

Нозоформа	Кількість хворих, н				
	разом	регресія		стабіліза- ція	прогресу- вання
		повна	часткова		
ДКРЛ	1	1	-	-	-
НДКРЛ	2	-	-	2	-
РГЗ	5	1	1	3	-
Меланома	4	-	-	3	1 (помер)
Разом	12	2	1	8	1

Через 1 рік після лікування померло 2 пацієнти, ми оцінювали результати в 10 хворих (табл. 3); у повній ремісії протягом 1 року залишається 1 хвора з пухлиною грудної залози.

Таблиця 3

*Виживаність хворих із метастазами в мозок, які отримували лікування темодалом у комбінації із ПТ (через 1 рік)*

Нозоформа	Кількість хворих, н				
	разом	регресія		стабіліза- ція	прогресу- вання
		повна	часткова		
ДКРЛ	-	-	-	-	-
НДКРЛ	2	-	-	-	2
РГЗ	5	1	-	4	-
Меланома	3	-	-	1	2
Разом	10	1	-	5	4

Попередні дослідження показують, що темодал у поєднанні з ПТ збільшує ефективність лікування метастазів у головний мозок у хворих із солідними пухлинами на 20–30 % порівняно з самою ПТ.

Дані мультицентрового дослідження РОНЦ РАМН виживаності хворих із метастазами НДКРЛ у мозок, що одержують лікування темодалом у комбінації із ПТ, порівняно з самою ПТ, наведені в табл. 4.

Таблиця 4

*Виживаність хворих із метастазами у мозок, які отримували лікування темодалом у комбінації із ПТ порівняно із самою ПТ*

Терапія	Кількість хворих, н	Об'єктивна відповідь	Медіана виживаності
Темодал + ПТ	52	48 % (р1 = 0,031)	7,9 міс (р = 0,06)
ПТ	51	27,5 %	4,3 міс
Разом	103	-	-

Результати нашого першого досвіду хемопроменевого лікування хворих із неоперабельними метастазами в головний мозок у комбінації з темодалом пока-

зали, що воно добре переноситься хворими. У результаті пропонованої терапії значно поліпшується якість життя таких хворих. Викладене вказує на безперечну перспективність даного виду терапії у хворих із метастатичним ураженням головного мозку. Збільшення виживаності, спостережуване при додаванні темодолу до ПТ при лікуванні метастазів солідних пухлин у головний мозок, залишається досить значущим.

## Література

- Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера. — М.: Медицина, 1983. — 480 с.
- Бычков М.Б., Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Егоров Г.Н., Насхлеташвили Д.Р. // Вестн. Моск. онкол. об-ва. — 2004. — № 1. — 504 с.
- Горбунова В.А. // Фарматека. — 2004. — № 18. — С. 15–20.
- Насхлеташвили Д.Р., Горбунова В.А., Бычков М.Б., Карабан В.Б., Михина З.П. Химио- и химиолучевая терапия больных раком молочной железы с метастазами в головной мозг // Матер. XI Российс. онкол. конгр. — М., 2007.
- Радулеску Г.Г. // Онкол. — 2002. — № 4. — С. 19–22.
- Клюшина О.Н. // Бюл. Укр. Асоц. нейрохирург. — 1998. — № 5. — С. 120–121.
- Лазарь Д.А. Роль лучевой терапии при комбинированном лечении злокачественных опухолей головного мозга // Матер. III съезда нейрохирургов Украины. — Алушта, 2003. — С. 199–121.
- Линденбрaten Л.Д., Королюк И.П. Медицинская радиология и рентгенология. — М.: Медицина, 1993. — 560 с.

Ю.В. Думанський, Н.Г. Семікоз,  
М.Л. Тараненко, В.В. Комендант,  
Р.В. Іщенко

**Донецький обласний протипухлинний центр  
Варіанти комбінованого лікування  
метастазів у печінку**

**Variants of combination treatment  
for liver metastases**

**Summary.** The authors assessed the efficacy of dose superfractionation in treatment of metastases to the liver. It is concluded that combination of endolumphatic chemotherapy (CT) with radiation therapy (RT) is more effective than systemic CT followed by RT as it allows improvement of long-term results of treating the patients with metastases to the liver.

**Key words:** metastases to the liver, endolumphatic chemotherapy, chemoradiation therapy.

**Резюме.** В работе проведена оценка эффективности методики суперфракционирования дозы облучения при лечении метастазов в печени. Сделан вывод, что сочетание эндолимфатической химиотерапии (ХТ) с лучевой терапией (ЛТ) более эффективно, чем проведение системной ХТ с дальнейшей ЛТ, поскольку позволяет улучшить отдаленные результаты лечения больных с метастатическим поражением печени.

**Ключевые слова:** метастазы в печень, эндолимфатическая химиотерапия, химиолучевое лечение.

**Ключові слова:** метастази в печінку, ендолімфатична хемотерапія, хемопроменеве лікування.

Метастази в печінку лікарі виявляють у третини хворих зі злойкісними пухлинами, їх особливо часто — при новоутворах шлунково-кишкового тракту. За даними літератури, середня тривалість життя хворих,

які не одержували спеціального лікування, складає близько 75 днів. Однорічну тривалість життя відзначено в 6,6 % пацієнтів, а 2 роки пережили всього 0,8 %.

Найпоширенішим методом лікування метастазів у печінку є хемотерапія, яка дозволяє досягти суб'ективного ефекту у 10–14 % хворих, а середня тривалість життя при цьому не перевищує 7–9 місяців. Серед недоліків методу — відносно висока вартість, погана переносність і мала ефективність.

Променева терапія (ПТ) — один з ефективних методів лікування, який дозволяє поліпшити якість життя хворих з метастатичними ураженнями печінки за рахунок зменшення вираженості їх симптомів [1]. Сьогодні дистанційна ПТ — найдоступніший і простий у технічному плані метод, який навіть при множинних метастазах у печінку в деяких хворих дозволяє отримати певний позитивний ефект у вигляді не лише зменшення вираженості симптомів захворювання, але і збільшення тривалості життя.

Про стандарти лікування метастатичних уражень печінки, як і про доцільність використання ПТ, досі немає єдиної думки.

Широкому використанню дистанційної ПТ у лікуванні метастазів пухлин в печінку перешкоджає небезпека викликати променеве пошкодження органа.

Так, ряд дослідників вказують на появу гепатиту у 3 із 4 хворих при опромінюванні печінки в дозі 40 Гр [2]. Багато лікарів загальної практики, і навіть чимало онкологів, до пацієнтів із вторинним пухлинним ураженням печінки ставляться як до первинно інкурабельних хворих, яким проводять тільки симптоматичну терапію. Інші ж повідомляють про успішне застосування ПТ у хворих з метастазами пухлини в печінку. Наприклад, було повідомлення про лікування таких метастазів, виходячи з патогенетичних основ променевого пошкодження. Дистанційне опромінювання застосовували в поєднанні з антикоагулянтом (варфарином) [3]. При такому варіанті опромінювання лікарі не спостерігали розвитку променевих гепатитів при сумарних дозах тотального опромінювання 30–50 Гр.

Найпоширенішою причиною виникнення метастазів у печінку вважають новоутвори шлунково-кишкового тракту, дещо рідше — пухлини грудної залози, легені. За гістологічною структурою характерні адено-карциноми з різним ступенем зрілості.

Для вторинних уражень печінки характерні множинні метастатичні вузли і, як наслідок, залучення в пухлинний процес значного об'єму печінкової паренхіми.

При солітарних метастазах опромінюють усю печінку в дозі 30,0–30,4 Гр за 15–19 фракцій і додатково — в дозі 20 Гр прицільно — уражену ділянку. З множинними осередками ураження сумарна доза на весь об'єм печінки складала 21–37 Гр і підводилася за 7–15 фракцій. У результаті проведення ПТ за такою методикою у 55 % хворих досягнуто зменшення болів, у 49 % — нудоти, у 45 % — температури тіла,

у 33 % — асциту; поліпшення апетиту відзначили 28 % пацієнтів, а в 27 % — зменшилася жовтяніця. При цьому в жодного хворого лікування не ускладнилося розвитком променевого гепатиту.

Майже у всіх випадках використовували для опромінювання печінки мегавольтні установки, застосовуючи два зустрічних передньозадні або скісні поля. При цьому звертали увагу на необхідність обмеження променевого навантаження на нирки і кишечник. Тільки в окремих випадках змінювали методики опромінювання залежно від поширеності ураження, після тотального опромінювання печінки променевому впливу піддавали додатково патологічний осередок в дозі 20–30 Гр. Інколи протягом усього курсу ДПТ зону опромінювання поширювали на всю печінку. Поля опромінювання обирали на підставі результатів КТ і рентгенологічного дослідження органа.

На думку лікарів, отримані результати вказують на принципову можливість лікування метастазів пухлин у печінку.

Метою нашого дослідження стали розробка і впровадження в клінічну практику програми комплексного лікування хворих з метастатичним ураженням печінки і вивчення безпосередніх та віддалених результатів цього лікування.

У клініці було проліковано 62 хворих на рак різних локалізацій. До контрольної групи ввійшли пацієнти, у складі комплексного лікування яких було 2–3 курси ПХТ з подальшим курсом ПТ (23 особи). Дослідну групу склали 39 хворих, у яких після проведеного комплексного лікування до складу терапії входила ендолімфатична хемотерапія (ЕХ) — 2–3 курси + ПТ.

Проводили ПТ у режимі суперфракціонування дози: 2 рази на день з РОД 1 Гр, через 4 години. Сеанс виконували за такою схемою: вранці з переднього поля опромінювали зону печінки в дозі 0,1 Гр, потім — трихвилінна перерва, і з того ж самого переднього поля опромінювали печінку в дозі 0,4 Гр, з заднього поля — 0,5 Гр. Через 4 години печінку опромінювали з заднього поля в дозі 0,1 Гр, і після трихвилінної перерви — 0,4 Гр на зону печінки із заднього поля і 0,5 Гр на зону печінки з переднього поля. Опромінювання проводили до СОД — 30 Гр. Поля опромінювання обирали після топометричної підготовки хворого на підставі даних КТ, рентгенологічних та ультразвукових досліджень.

Уже до середини курсу у 36,7 % хворих зникли бальові відчуття, поліпшився загальний стан, у 81,9 % — до кінця курсу ПТ намітилася тенденція до нормалізації рівнів біохемічних показників.

У жодного хворого ми не спостерігали проявів променевих реакцій та ускладнень у вигляді променевих гепатитів, пошкоджень органів шлунково-кишкового тракту, які потрапляли в зону опромінювання.

У 18,9 % осіб ми спостерігали загальні променеві реакції організму у вигляді лейкопенії та анемії, які купірували проведеним гемостимулюючої терапії без переривання курсу ПТ. Хворим також проводили

гепатопротекторну терапію: ліволін, есенціале, карсил, гептрапл, лівонорм.

Середня тривалість життя хворих складає близько 7–9 місяців після закінчення курсу ПТ на зону печінки. Слід зазначити, що причиною смерті 18,9 % пацієнтів стало не метастатичне ураження органа і, як наслідок, печінкова недостатність, а генералізація первинного пухлинного процесу і метастази в легені та головний мозок [4].

За інших рівних умов відзначено переваги поєднання ЕХ з курсом ПТ, порівняно з іншими способами введення хемопрепаратів, з подальшою ПТ при метастазах у печінку: середня тривалість життя хворих з метастазами в печінку при проведенні ЕХ з ПТ становить  $1,96 \pm 0,40$  року, тоді як при системній ХТ + ПТ —  $1,31 \pm 0,35$  року.

З ускладнень ЕХ у дослідній групі були виявлені: хемічні дерматити різного ступеня вираженості у 2 (6,44 %), лейкопенія I стадії — в 1 (3,22 %) хворої. Ступінь вираженості токсичних проявів хемотерапії був незначним, що відповідало 1–2-му ступеню за шкалою ВООЗ (1997 р.).

Середній період ремісії після закінчення паліативного лікування, що включало ЕХ + ПТ, у хворих дослідної групи склав 0,41 року (5 місяців). Однорічна тривалість життя складає:  $57,1 \pm 8,3$  %, дворічна —  $34,3 \pm 8,8$ , трирічна —  $25,1 \pm 8,9$ , чотирірічна —  $19,6 \pm 8,1$ , п'ятирічна —  $19,6 \pm 8,1$  % хворих, відповідно.

Водночас у контрольній групі період ремісії при проведенні системної ХТ+ПТ склав 0,25 року (3 місяці). При цьому однорічне виживання складає  $39,6 \pm 7,3$  %, дворічне —  $24,3 \pm 6,8$ , трирічне —  $5,1 \pm 1,2$ , чотирірічне —  $5,1 \pm 1,2$ , п'ятирічне —  $2,6 \pm 1,1$  %, відповідно.

Отже, майже у 82 % пацієнтів з метастатичним ураженням печінки ПТ дозволила отримати виражений симптоматичний ефект, включаючи навіть корекцію рівнів біохемічних показників.

Встановлено, що при опромінюванні зони печінки за запропонованою методикою практично відсутні променеві реакції й ускладнення, пов’язані з радіаційним ураженням печінки.

Променеве лікування може бути використано навіть при порушеній функції органа, тобто коли хемотерапія протипоказана.

Поєднання ЕХ з ПТ діє ефективніше порівняно з проведеним системної ХТ з подальшою ПТ, оскільки дозволяє поліпшити віддалені результати лікування хворих з метастатичним ураженням печінки.

### Література

- Щербенко О.І. Лучевая терапия при метастазах злокачественных опухолей в печень // Мед. радиол. — 1986. І — № 1. — С. 53–58.
- Ingold G.A., Rebol G.B., Kaplan N.S. et al. // Amer. Roentgenol. — 1965. — Vol. 93. — P. 200–208.
- Lightdale C.G., Wasserg., Coleman M. et al. // Cancer (Philad.). — 1979. — Vol. 43. — P. 174–181.
- Семикоз Н.Г., Тараненко М.Л., Куква Н.Г. // УРЖ. — 2007. — Т. XV, вип. 2. — С. 185–186.

Е.А. Дъоміна<sup>1</sup>, В.С. Іванкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Інститут експериментальної патології, онкології та радіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ

<sup>2</sup>ДУ «Національний інститут раку», Київ

### Сучасний стан нейтрон-захватної терапії злюкісних новоутворів Contemporary state of neutron-capture therapy for malignant tumors

**Summary.** The reported characteristics present boron-neutron-capture therapy as a powerful instrument for treatment of brain tumors, melanomas and their metastases. The advantages and prospects of neutron-capture therapy development in the world are featured.

**Key words:** boron compounds, neutron-capture therapy, tumor.

**Резюме.** Изложенные в статье характеристики представляют бор-нейтрон-захватную терапию как мощный инструмент лечения опухолей головного мозга, меланом, их метастазов. Перечислены преимущества и перспективы развития нейтрон-захватной терапии в мире.

**Ключевые слова:** соединения бора, нейтрон-захватная терапия, опухоль.

**Ключові слова:** сполуки бору, нейтрон-захватна терапія, пухлина.

Променева терапія (ПТ) продовжує залишатися одним з основних методів лікування хворих на злюкісні новоутвори. Приблизно для 20 % онкологічних хворих, яким рекомендована ПТ, доцільно використовувати щільноЯонізуючі випромінення, серед яких найбільше поширення знайшли нейтрони. За даними американських клініцистів, комбінація хірургії й опромінювання пухлин приводить до виліковування приблизно 45 % онкологічних хворих, тоді як хемотерапія — 5 %. На вдосконалення методів хемо-, імунотерапії та ПТ пухлин витрачено сотні мільйонів доларів, але й нині близько половини онкологічних хворих гинуть через хворобу. Підвищити терапевтичну ефективність здатен метод, який би забезпечив вибіркове ураження пухлин при збереженні прилеглої критичної нормальної тканини. Одним з напрямків у розв’язанні проблеми вибіркового променевого ураження злюкісних пухлин є розробка і використання методу нейтрон-захватної терапії (НЗТ). Забезпечують НЗТ взаємодією двох компонентів. Перший з них — туморотропний препарат, який доставляє в пухлинні клітини хімічний елемент з високим питомим перерізом захоплення теплових нейтронів, і другий — теплові нейтрони. В даний час у клінічній практиці НЗТ застосовують препарати тільки з  $^{10}\text{B}$  [1]. Цьому нетоксичному і стабільному ізотопу властивий високий питомий переріз захоплення теплових нейтронів порівняно з основними атомами біологічних тканин —  $^1\text{H}$ ,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{16}\text{O}$ . В результаті взаємодії атомів бору з тепловими нейтронами утворюються  $\alpha$ -частинки та ядра віддачі  $^7\text{Li}$ , з високою лінійною передачею енергії на відстані 5–10 нм, порівнянній з діаметром клітини, що забезпечує загибел тільки тих з них, до складу яких введено  $^{10}\text{B}$ . Таким чином, при створенні значного градієнта концентрації  $^{10}\text{B}$  у пух-

лині НЭТ забезпечує максимальне ураження злюкісних клітин при мінімальному пошкодженні здорових тканин. Викладені характеристики подають борнейтронзахватну терапію як потужний інструмент лікування таких складних форм злюкісних новоутворів, як мультиформні гліобластоми головного мозку, анапластичні астроцитоми, меланоми та їх метастази. Практично значущим підходом до застосування НЭТ може стати її поєднання з дистанційною нейтронною терапією. Сутність цього підходу полягає в тому, що після введення борвмісного препарату зона пухлини піддається опромінюванню нейтронним пучком з широким енергетичним спектром, у якому присутні як повільні, так і швидкі нейтрони. Термалізація нейтронного потоку за глибиною біологічної тканини дозволяє формувати додаткову поглинуту дозу за рахунок нейтрон-захватних подій, внесок якої може перевищувати 25 % від сумарної дози [2]. Перевага такого підходу порівняно із самою НЭТ зумовлена:

тим, що значним внеском нейтрон-захватних подій у сумарно поглинуту пухлиною дозу можна знищити величину дози, створюваної швидкими нейтронами, та зменшити при цьому пошкодження здорових тканин, унаслідок чого підвищується фактор терапевтичного виграшу;

технологія терапії реалізується при істотно менших потоках теплових нейтронів порівняно з НЭТ, що сприяє розширенню арсеналу джерел нейтронів, прийнятних для такої терапії, підвищенню доступності методу;

створюються передумови для застосування меншої концентрації  $^{10}\text{B}$  у пухлині, бо необхідна сумарна осередкова доза досягатиметься за рахунок дозового внеску від швидких нейтронів.

Наведені переваги, не знижуючи технологічних труднощів реалізації нейтронної та НЭТ, значно збільшують кількість показань у онкологічних хворих для застосування такої схеми ПТ.

До борвмісної сполуки, призначеної для НЭТ, висувають дві основні вимоги:

здатність накопичуватися в пухлинних клітинах при незначному вмісті в навколошніх здорових тканинах;

необхідне досягнення концентрації бору, достатньої для формування поглинутої дози в пухлині, що утворюється в результаті нейтрон-захватних подій ( $10^9$  атомів бору на кожну пухлинну клітину).

Борвмісні сполуки, синтезовані досьогодні, можна умовно поділити на три групи: сполуки, позбавлені специфічного накопичування в пухлині; такі, що вибірково накопичуються в новоутворі, та такі, що вбудовуються в пухлинну клітину [3].

### Сполуки, позбавлені специфічного накопичування в пухлині

Вони накопичуються в усіх клітинах, крім клітин головного і спинного мозку. Високе накопичування як у пухлинних, так і нормальних тканинах призвело до того, що їх використання в НЭТ протягом кількох років вважали неефективним. Тепер з'явилася мож-

ливість отримувати додаткову поглинуту дозу за рахунок реакції нейтронного захоплення при проведенні дистанційної нейтронної терапії пухлин, що глибоко залягають, локалізованих у безпосередній близькості від спинного мозку. Серед сполук групи виділяють двонатрієву сіль аніонів, які синтезуються з борної кислоти, збагаченої  $^{10}\text{B}$ .

### Сполуки, що вибірково накопичуються в пухлині

Це речовини з різним вмістом бору з токсичністю, що варіює в широких межах. Накопичуються вибірково в пухлині і безпосередньо до неї прилеглих клітинах. У наш час у клінічній практиці використовують дві сполуки: ВРА і BSH. До цієї групи також відносять борвмісні похідні порфирину, які легко проникають усередину клітини і накопичуються в мітохондріях і лізосомах. Останнім часом розроблено новий підхід для доставки бору у пухлинні клітини, який ґрунтуються на розміщенні борвмісної сполуки всередині ліпосом. При діаметрі 50–100 нм останні здатні протягом кількох годин переносити до пухлинних клітин понад 30 мкг бору на 1 г пухлини при високому градієнти його вмісту у пухлині і нормальних тканинах [4].

### Сполуки, що вбудовуються в пухлинну клітину

Методичний підхід ґрунтуються на використанні зв'язку антиген — антитіло. До специфічного антитіла (полі- і моноклональні антитіла) ковалентно приєднують борвмісний олігомер; отриманий комплекс зв'язується антигеном і тим самим бор прикріплюється до пухлинної тканини. Вже встановлено, що в кожній пухлинній клітині існує близько  $10^6$  антигенних ділянок, здатних зв'язуватися з антитілом. У наш час вдалося синтезувати сполуки, що містять до  $6 \cdot 10^3$  атомів бору. Це забезпечує його накопичення, наприклад, у клітинах гліобластоми на рівні  $3,5 \cdot 10^8$  атомів  $^{10}\text{B}$  на клітину, в меланомі —  $2,6 \cdot 10^8$ . Недоліком цього методичного підходу є прикріплення бору до клітинної мембрани, що потребує його більшої кількості для руйнування клітини порівняно з атомами бору, локалізованими всередині клітини. Здатність проникати всередину клітини до свого рецептора властива епідермально-му фактору росту (EGF) — поліпептиду, молекула якого складається з 53 амінокислотних залишків. Кількість EGF-рецепторів збільшена в клітинах гліом, сквамозних карцином і раку грудної залози. Така інформація свідчить про перспективність використання борвмісних сполук цієї групи для здійснення НЭТ [5].

Нині найширше використовують НЭТ при лікуванні пухлин мозку і меланоми (всього НЭТ було піддано 2000 пацієнтів). Меланома — високолетальне захворювання, резистентне до відомих методів ПТ. Використання НЭТ для її лікування дає ефект на рівні 80–90 % при 5-річній виживаності. Можна очікувати, що цей метод може стати ефективним при лікуванні раку товстої кишки, передміхурової та грудної залоз, легень та інших онкозахворювань. Для успіш-

ного застосування НЗТ необхідно мати пучок теплових нейтронів, а для глибоко розташованих новоутворів — пучок епітеплових нейтронів з енергією приблизно 10 кеВ. Тепловим нейронам притаманна низька проникна спроможність, що не дозволяє їм досягати пухлин, розташованих глибоко в тканині. Епітеплові нейтрони проникають глибоко в тканині і термалізуються при досягненні розташованих там пухлин. Отже залежно від глибини залягання пухлини необхідно зменшити чи збільшити вклад епітеплових нейтронів, тобто змінити їх енергію [6]. Незалежні дослідницькі колективи з 47 країн, зокрема Японії (пioneeri в цій галузі), Швеції, США, Таївану, Італії, Росії продовжують розробляти і синтезувати молекули з бором нового покоління, які зможуть якісно підвищити ефективність НЗТ онкологічних хворих. Єдиний у світі реактор, створений спеціально для потреб НЗТ, існує в США — у Брукхевенському медичному дослідному центрі. Функціонують 18 великих НЗТ-центрів [1], де проводять лікування онкологічних хворих та експериментальні дослідження.

### Література

1. Цыб А.Ф., Ульяненко С.Е., Мардынский Ю.С. Нейтроны в лечении злокачественных новообразований. — Обнинск, 2003. — 96 с.
2. Rassow J., Havekamp U., Hess A. et al. // Radiat. Prot. Dosim. — 1992. — Vol. 44. — P. 447–451.
3. Barth R.F., Soloway A.H. // J. Neuro-Oncol. — 1997. — Vol. 33, № 1–2. — P. 3–7.
4. Pan X.Q., Wang H., Shukla S. // Bioconjug. Chem. — 2002. — Vol. 13. — P. 435–442.
5. Barth R., Yang W., Adams D. et al. // Cancer Res. — 2002. — Vol. 62, № 11. — P. 3159–3167.
6. Bisceglie E., Colangelo P., Colonna N. et al. // Phys. Med. Biol. — 2000. — Vol. 45. — P. 49–58.

Е.А. Дьоміна<sup>1</sup>, В.С. Іванкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Інститут експериментальної патології, онкології та радіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ

<sup>2</sup>ДУ «Національний інститут раку», Київ  
**Етика медико-біологічних досліджень у променевій терапії**

**The ethics of medico-biological research in radiation therapy**

**Summary.** The most important principles of the Declaration of Helsinki on ethics of medico-biological research including those in the area of radiation therapy are presented.

**Key words:** radiation therapy, evidence based medicine, ethics of medico-biological research.

**Резюме.** Представлены наилучшие положения Хельсинской декларации об этике проведения медико-биологических исследований, в том числе, в области лучевой терапии.

**Ключевые слова:** лучевая терапия, доказательная медицина, этика медико-биологических исследований.

**Ключові слова:** променева терапія, доказова медицина, етика медико-біологічних досліджень.

Променева терапія — науково-дисципліна, оскільки крім основ онкології, сучасних технологій, фізичних характеристик і дозиметрії квантovих і кор-

пускулярних іонізувальних випромінень потребує знання клініко-радіобіологічних основ променевого лікування пухлин, а також фізичних, хемічних і біологічних способів модифікації радіочутливості нормальної і пухлинної тканин і т. ін.

Відомо, що в наш час більшість захворювань (зокрема й онкологічні) мають хронічний характер, їх виникнення пов’язане з генетичними, психологічними, соціальними, природними та іншими факторами ризику. Ці захворювання розвиваються поступово і лікар, покликаний допомогти хворому на будь-якому рівні, починаючи від первинної профілактики (усунення факторів ризику) до третинної (запобігання погіршенню стану хвого та розвиткові ускладнень захворювання). У відповідності до доказової медицини «evidence based medicine», спрямованої на отримання даних якісно організованих клінічних досліджень [1], завдання променевого терапевта — отримати, оцінити ці дані та застосувати їх на практиці в конкретного пацієнта. Якості променевої терапії (ПТ) досягають великим комплексом технічних і методичних прийомів, здійснюваних у періоди передтерапевтичної підготовки, безпосереднього проведення сеансу опромінювання, контролем виконання і медичною оцінкою ефективності лікування з дотриманням чітких наукових принципів.

З урахуванням викладеного біомедичні дослідження в галузі ПТ необхідно здійснювати відповідно до певних етических норм їх проведення, в основу яких покладено відповідальність лікаря перед хворим [2].

Етичні норми в медицині описано в лекціях Гіппократа, Загальній декларації прав людини (1948), а практичним керівництвом є Гельсінська декларація Всесвітньої асамблей лікарів (1964), до якої вписано 8 уточнень, сформульованих у наступні роки.

Формування біоетики зумовлене, насамперед, значними змінами, що сталися в технологічному переозброєнні сучасної медицини, кардинальними зрушеннами в клінічній практиці, що знайшли своє втілення в успіхах генної інженерії, трансплантації органів, біотехнології, створенні нових технологій променевого лікування онкологічних хворих тощо. Всі ці процеси загострили моральні проблеми, що постають перед лікарем і медичним персоналом. Морально віправданими можуть бути тільки такі дослідження на людині, які за своєю ідеологією, методологією та метою відповідають стандартам сучасної медичної науки. Клінічні випробування і медико-біологічні експерименти на людині мають бути сплановані таким чином, щоб мінімізувати ризик несприятливих наслідків.

До найважливіших положень Гельсінської декларації, повний текст якої викладено в праці [3], що мають першочергове значення при плануванні і проведенні клінічних досліджень, можна віднести такі:

у медичній практиці більшість діагностичних, терапевтичних чи профілактичних процедур пов’язані з певною небезпекою. Ці обставини особливо важливі при проведенні біомедичних досліджень;

медичний прогрес базується на дослідженнях, безпосередніми учасниками яких є люди;

зважаючи на те, що результати лабораторних експериментів є прикладними для подальшого науково-го пізнання і надання допомоги хворим, Всесвітня медична асоціація підготувала подані нижче рекомендації як загальне керівництво для лікарів-організаторів біомедичних досліджень за участю людей. Їх необхідно дотримуватися і в майбутньому. Слід підкреслити, що ці основоположні стандарти — це тільки керівництво для лікарів усього світу. Лікарі не звільняються від карної, етичної та громадської відповідальності перед законами країн їх професійної діяльності та проживання;

біомедичні дослідження за участю людей мають цілком відповісти загальноприйнятим науковим принципам і спиратися на адекватно отримані лабораторні й експериментальні дані, а також досконале знання наукової літератури;

у будь-якому дослідженні за участю людей кожен потенційний суб'єкт дослідження має бути достатньо повно поінформований про його завдання, методи, очікувану користь і можливу небезпеку, що може виникнути. Лікар зобов'язаний отримати добровільну інформовану згоду пацієнта до початку проведення медичного втручання;

при лікуванні хворих лікар мусить мати можливість вільного вибору у використанні нового діагностичного і терапевтичного методу, якщо вони, на його думку, дозволяють сподіватися на відновлення здоров'я, підвищення якості і врятування життя;

можливі користь, небезпека чи дискомфорт при застосуванні нового методу мають бути зважені і порівнянні з найкращими з відомих на сьогоднішній день методами діагностики і терапії;

у будь-якому медичному дослідженні кожний пацієнт, зокрема й контрольної групи, має бути забезпечений найкращими діагностичними і терапевтичними методами. Це не виключає можливості застосування інертного плацебо в дослідженні, коли не існує стандартного діагностичного і терапевтичного методу;

відмова хворого від участі в дослідженні не повинна впливати на ставлення до нього лікаря;

якщо лікар вважає за можливе не мати інформованої згоди хворого, специфічні причини цього мають бути сформульовані, відображені в дослідницькому протоколі і в подальшому розглянуті та оцінені незалежним комітетом з біоетики;

лікар може поєднувати медичне дослідження з професійною допомогою з метою отримання нових медичних знань лише за умови, що дане дослідження виправдане його діагностичною і терапевтичною користю для хворого.

Крім викладеного, вважаємо, що, по-перше, добровільна інформована згода пацієнта принципово важлива при ухваленні медичного рішення. У початковий період формування цієї доктрини основна увага приділялася тільки питанням надання необхідної інформації пацієтові. Останніми роками клініцистів більше

цікавлять проблеми розуміння пацієнтом отриманої інформації, а також досягнення згоди з приводу лікування. Добровільність інформованої згоди має на увазі насамперед відсутність примушення з боку лікарів при прийнятті пацієнтом рішення. В зв'язку з цим можна говорити про розширення сфери моральних оцінок і вимог відносно медичної практики. Лікар зобов'язаний бути чесним із своїм пацієнтом. По-друге, у проведенні біомедичних досліджень важливе значення має врахування ефекту ярлика (*labeling*) — психологічного впливу діагнозу чи безпосередніх результатів здійсненої терапії (зокрема протипухлинної) на поведінку хворого.

## Література

1. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. *Основы доказательной медицины*: Пер. с англ. — М.: Медиа Сфера, 2004. — 348 с.
2. Хмелевская З.И. *Специфика этико-деонтологических проблем в лучевой терапии* // Актуальные этико-деонтологические вопросы современной медицины. — М., 1983. — С. 78.
3. Хельсинская Декларация Всемирной ассамблеи врачей // Бюл. «Радиация и риск». — 1997. — Вып. 10. — С. 16–18.

И.В. Залуцкий, Н.И. Крутилина,  
Л.Б. Ващевич, И.И. Минайло,  
А.А. Машевский

БелМАПО, РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова,  
Минск, Республика Беларусь

## Подготовка кадров радиационных

## онкологов в Республике Беларусь

## Radiation oncologists training in Republic of Belarus

**Summary.** The data about epidemiology of malignant neoplasia, material-technical provision of radiology service and the system of radiologists training in Republic of Belarus are presented.

**Key words:** epidemiology of malignant neoplasia, radiology service, radiologists.

**Резюме.** Наведено дані про епідеміологію злокісніх новоутворів, матеріально-технічне оснащення радіологічної служби та про систему підготовки кадрів радіологів у Республіці Білорусь.

**Ключові слова:** епідеміологія злокісніх новоутворів, радіологічна служба, кадри радіологів.

**Ключевые слова:** эпидемиология злокачественных новообразований, радиологическая служба, кадры радиологов.

Актуальної проблемою здравоохранения республики является профилактика, ранняя диагностика и лечение злокачественных новообразований. Это обусловлено высокой заболеваемостью злокачественными опухолями в Беларуси (абсолютное число вновь выявленных случаев рака в 2007 году составило 39005, заболеваемость на 100 000 населения — 401,5). Смертность от данной патологии, которая в общей структуре смертности населения занимает второе ранговое место, составляет 13,7 %. Достаточно серьезной и до конца не решенной остается проблема раннего выявления злокачественных новообразований.

Несмотря на ежегодный прирост онкологической заболеваемости, смертность от этой патологии с 2000 года начала снижаться и разница между уровнями показателей заболеваемости и смертности продолжает увеличиваться (за 7 лет заболеваемость выросла на 21,7 %, смертность уменьшилась на 5 %). За последние годы наметилась тенденция к снижению количества III—IV стадии заболевания среди впервые выявленных онкологических больных. Так, в 2005 году больные с опухолями III—IV стадии составили более 36 %, а в 2007 году — 32,6 %.

Достигнутые успехи стали возможными благодаря совершенствованию онкологической помощи населению республики, оснащению Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии (РНПЦ ОМР) им. Н.Н. Александрова и онкологических диспансеров современной аппаратурой для диагностики и лечения злокачественных опухолей, внедрению высоких технологий. На базе РНПЦ онкологии и медицинской радиологии для лучевой диагностики используются ультразвуковые аппараты высокого и экспериментального классов, рентгенодиагностические комплексы с цифровой обработкой изображения, включая цифровой маммограф и ангиографический аппарат, многосрезовые компьютерные томографы, магниторезонансный томограф с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. Лучевую терапию (ЛТ) и предлучевую подготовку больным проводят на радиотерапевтическом комплексе, включающем многосрезовый КТ LightSpeed, симулятор Acuity, систему Eclipse для планирования конформного облучения, систему BrainLAB для планирования стереотаксического облучения и линейный ускоритель Clinac 2300 с многолепестковым коллиматором и встроенным Portal imager. Кроме этого комплекса в дистанционной ЛТ используются ускорители Mevatron KD-2 и ЛУЭР-20, гамма-установка Рокус-АМ и симулятор Simulix, а также рентгеновский аппарат для короткофокусной ЛТ. Планируется ввод в эксплуатацию ускорителя Trilogy и гамма-аппарат Theratron. В контактной ЛТ используется аппарат microSelectron-HDR с функцией afterloading. Имеется система SWIFT для планирования в режиме реального времени и лечения рака предстательной железы. Вводится интегрированный брахитерапевтический модуль (IBU), состоящий из аппарата microSelectron-HDR, рентгенодиагностической аппаратуры с несколькими степенями свободы и планирующей системой Plato. В ЛТ используются самые современные подходы и технологии — конформные и динамические методики, включая ЛТ с модуляцией интенсивности (IMRT), стереотаксическую радиотерапию и радиохирургию, сочетанную ЛТ, радиобиологическое планирование. Имеется система Respiratory gating для точного облучения движущихся мишней в режиме реального времени. На этапах планирования может использоваться виртуальная симуляция, импорт и экспорт изображений в формате DICOM, функция объединения КТ- и МРТ-изо-

браний и другие функции. Лучевая терапия проводится с выполнением контроля и гарантии качества на всех этапах предлучевой подготовки и лечения больных.

Реализация программы развития службы радиационной онкологии, связанная с переоснащением оборудования и использованием новых передовых технологий ЛТ, невозможна без соответствующей подготовки качественно новых кадров радиационных онкологов, радиационных медицинских физиков, инженеров, технологов. Поэтому особенно большие задачи в подготовке высококвалифицированных кадров радиационных онкологов возлагаются на последипломное обучение.

В Беларусь система последипломного образования по онкологии и ЛТ начала функционировать в 1960 году благодаря созданию кафедры онкологии и медицинской радиологии при Белорусском институте усовершенствования врачей. Базой кафедры является Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии МЗ БССР (ныне РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова). Полвека работая в едином научно-производственном и учебном комплексе, кафедра выполняет ответственную задачу подготовки высококвалифицированных кадров онкологов и радиационных онкологов. Первые курсы специализации (продолжительность обучения 4–5 месяцев) и повышения квалификации (1–2 месяца) врачей онкологов и лучевых терапевтов были организованы в 1960 году и с тех пор проводятся регулярно. Обучение врачей на этих курсах осуществлялось по унифицированным программам, разработанным ведущими специалистами и учеными Советского Союза. До 1991 года кафедрой подготовлено более 600 онкологов и лучевых терапевтов для других союзных республик. После распада Советского Союза Республика Беларусь столкнулась с трудностями в подготовке и аттестации специалистов в области радионуклидной диагностики, инженеров-физиков, работающих в онкологических диспансерах республики, а также преподавателей кафедр онкологии и лучевой терапии медицинских институтов и института усовершенствования врачей, которые традиционно повышали свою квалификацию в ЦОЛИУВ в Москве. Учитывая сложившуюся ситуацию, для этих специалистов кафедрой организованы курсы повышения квалификации, которые проводятся по мере необходимости (один раз в два-три года). В этот период обновлены и адаптированы с учетом достижений научно-технического прогресса унифицированные программы курсов переподготовки и повышения квалификации по радиологии. Перечень проводимых курсов обновляется и согласуется с запросами здравоохранения. В него включены курсы повышения квалификации по ЛТ опухолей грудной клетки, головы и шеи, малого таза, центральной нервной системы, отдельных локализаций.

За полувековую деятельность кафедрой подготовлено более 1000 радиационных онкологов для онкодиспансеров республики.

Кроме обучения на курсах переподготовки и повышения квалификации, радиационные онкологи повышают свой профессиональный уровень на рабочих местах, семинарах, конференциях с международным участием, которые проводятся в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Планируется проведение обучающего семинара в рамках проекта «Создание Центра компетенции по радиационной онкологии на базе РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова».

Таким образом, в Республике Беларусь создана современная техническая и обучающая база для подготовки специалистов высокой квалификации в области радиационной онкологии.

В.С. Іванкова, Н.М. Храновська,  
Т.В. Хруленко, Г.М. Шевченко,  
Л.М. Барановська, Г.О. Курило,  
Н.П. Доценко

ДУ «Національний інститут раку», Київ  
**Можливість прогнозувати чутливість місцевопоширеніх карцином шийки матки до цитостатичної терапії на субклітинному рівні**

**Possibility to predict sensitivity of local cervical carcinoma to cytostatic therapy at subcellular level**

**Summary.** It is shown that application of radiomodifying drugs during combination radiation therapy promoted the increase of the rate and degree of cervical tumor regression. Application of the parameters of aggressiveness and proliferative activity of the tumor at conservative treatment of the patients with local cervical cancer (LCC) as an additional criterion of its efficacy suggests about resistance of the tumor clones to therapy. The changes in the content and ploidy of DNA cells of the tumor clones can be an additional criterion for monitoring of conservative treatment for LCC.

**Key words:** local cervical cancer, chemoradiation therapy, radiomodifiers.

**Резюме.** Показано, что применение радиомодифицирующих средств в процессе сочетанной лучевой терапии способствует увеличению темпов и степени регрессии опухолей шейки матки. Использование динамики показателей агрессивности и пролиферативной активности опухоли при консервативном лечении больных местнораспространенным раком шейки матки (МР РШМ) как дополнительного критерия его эффективности свидетельствует о резистентности опухолевых клонов на терапевтическое влияние. Динамика содержания и пloidности ДНК клеток опухолевых клонов может быть дополнительным критерием мониторинга эффективности консервативного лечения МР РШМ.

**Ключевые слова:** местнораспространенный рак шейки матки, химиолучевая терапия, радиомодификаторы.

**Ключові слова:** місцевопоширеній рак шийки матки, хемопроменева терапія, радіомодифікатори.

Рак шийки матки (РШМ) в Україні за останні роки незмінно посідає друге місце серед онкологічної патології жіночої статевої системи. Невтішною є динаміка показника захворюваності — щорічне поступове, але невпинне його зростання. Так, за останні 10 років він збільшився з 17,7 випадків виявленого РШМ на 100 000 населення у 1999 р. до 19,6 — у 2007 р. [1–3].

Істотно зросла частість РШМ серед жінок репродуктивного віку, а також питома вага поширеніх форм цього захворювання в уперше виявлених випадках — до 47,3 % [1–3].

При виборі тактики лікуванні місцевопоширеніх, регіонарно метастатичних та дисемінованих форм РШМ перевагу віддають консервативним методам — променевій терапії (ПТ) та хемотерапії (ХТ). Ефективність променевого лікування карцином шийки матки при III стадії, за даними різних авторів, становить від 17–27 до 42–62 %. Незважаючи на успіхи радіоонкології, що базуються на застосуванні сучасних технологій опромінювання, від 30 до 45 % хворих на РШМ гинуть внаслідок прогресування основного захворювання протягом найближчих 5 років [4].

Недостатня ефективність ПТ поширеніх карцином шийки матки зумовлює необхідність пошуку нових підходів до їх лікування. Одним з напрямків удосконалення консервативної терапії місцевопоширеніх форм РШМ (МП РШМ) є індивідуалізація методичних заходів у межах існуючих стандартних технологій антineопластичного впливу. Можливість прогнозувати реакцію поширеніх злокісних новоутворів шийки матки на цитотоксичні впливи — одна з найважливіших нерозв'язаних проблем сучасної клінічної онкології. Існують повідомлення стосовно прогностичного значення плоїдності ДНК пухлинних геномів та вмісту фракції S-фазних клітин у пухлині для хворих на рак грудної залози, яєчника, легень, шлунка та товстого кишечника. За допомогою методів цитологічного хромосомного аналізу і кількісної цитохімії встановлено, що статус ДНК та розподіл клітин за різними фазами життєвого циклу відображають агресивність і проліферативний потенціал злокісного новоутвору, а також його здатність реагувати на цитотоксичні впливи. Визначення цих параметрів у хворих на МП РШМ до початку лікування важливе для вибору тактики консервативної терапії та є додатковим критерієм її ефективності [5–9].

Уніваріантний аналіз свідчить про більш сприятливий довготерміновий прогноз у пацієнток з диплойдними типами пухлин. Тривалість ремісії у хворих з підвищеним вмістом ДНК у пухлинних клонах, як правило, менша. Інфікованість високоонкогенними папіломавірусами людини (HPV 16, 18-го типів) в анеуплойдних пухлинах негативно позначається на тривалості життя хворих на РШМ. Частота виявлення вірусів цих типів у пухлинах сягає 78 % [10].

Вміст фракції клітин у S-фазі життєвого циклу в пухлині оцінюється таким чином, %:

- > 7 — низький вміст;
- = 7 — < 14 — середній;
- ≥ 14 — високий.

Значення цього показника корелює з тривалістю ремісії у хворих на РШМ після консервативного лікування. Такі біологічні параметри пухлини, як вміст анеуплойдних клітин ≥ 40 %, та пухлинних клітин у G<sub>0/1</sub>-фазі клітинного циклу, менший за 70 %, кіль-

кість S-фазних клітин  $\geq 10\%$ , проліферативний індекс більше 30 % вказують на високу ймовірність прогресії захворювання — 67,9 %. У поєднанні з клінічними та морфологічними ознаками прогнозистична значущість морфогенетичних параметрів пухлини зростає до 89,3 %. При I В–ІІІ В стадії (FIGO) РШМ анеуплоїдія та фракція S-фазних клітин  $> 14\%$  асоціюється з негативним прогнозом захворювання і є підставою для призначення додаткових засобів анти-неопластичного впливу. Виявлення гіперплойдних клітин у біопсійному матеріалі шийки матки впродовж місяця після завершення ПТ свідчить про підвищений ризик раннього локального рецидиву захворювання [9, 11].

За 2005–2007 рр. у відділенні променевої терапії ДУ «Національний інститут раку» (ДУ «НІР») проведено обстеження та консервативне лікування 150 хворих на МП РШМ ІІІ В стадії, Т3b N0-1 M0, з яких були сформовані 5 основних досліджуваних груп (114 пацієнтів), що отримували хемопроменеву терапію (ХПТ) за розробленими методами і 1 контрольна група (36 хворих), які отримували поєднану променеву терапію (ППТ) без застосування радіомодифікаторів.

Вік пацієнтів становив 20–74 роки, в середньому ( $54,9 \pm 6,7$ ) роки. Налічувалося 35 (23,3 %) хворих репродуктивного віку, з них 17 (11,3 %) — віком до 35 років.

Епідермоїдний рак різного ступеня диференціації ідентифіковано у 121 хворої (80,7 %); у 4 (2,7 %) — світлоклітинний РШМ; у 17 (11,3 %) — виявлено пухлини аденогенного походження, у 8 (5,3 %) — діагностовано недиференційований РШМ.

Змішаний характер зростання пухлин шийки матки діагностовано в усіх хворих. Переважали екзоендофітні пухлини з вираженим екзофітним компонентом епідермоїдного походження низького ступеня диференціації, що виявлені у 76 (50,7 %) хворих, і лише у 3 за морфологічним походженням — світлоклітинні пухлини шийки матки (2,0 %). Діагностовано МП РШМ змішаного характеру з більш вираженим ендофітним компонентом у 71 (47,3 %) хворої, з них у 45 (30,0 %) — епідермоїдний рак. У 25 (16,7 %) з цих хворих діагностовано низькодиференційовані карциноми, у 20 (13,3 %) — ступінь диференціації не визначено. Світлоклітинну форму РШМ зафіксовано в 1 (0,7 %) хворої, рак аденогенного походження — у 17 (11,3 %). У 8 (5,3 %) пацієнтів мали місце недиференційовані карциноми шийки матки.

У 36 (24,0 %) хворих відзначено масивну інфільтрацію параметріальної клітковини до стінок таза з одного боку, з іншого — інфільтрація була менш вираженою. Масивні інфільтрати з обох боків спостерігали у 73 хворих (48,7 %), у 9 (6,0 %) — діагностовано залучення до карциноматозного процесу тіла матки. У 29 осіб (19,3 %) масивні інфільтрати в малому тазі поєднувалися з поширенням процесу на склепіння піхви, у 17 (11,3 %) — з ураженням стінок

піхви до середньої третини, до нижньої третини — у 8 пацієнтів (5,3 %). Ураження здихвинних лімфатичних вузлів з одного боку діагностовано у 27 (18,0 %), з обох боків — у 17 (11,3 %) пацієнтів. У 39 (26,0 %) хворих мала місце вторинна гідро-нефротична трансформація однієї нирки.

Загальний стан усіх пацієнтів відповідав 1–2 балам за шкалою Performance status (PS) ECOG /WНІО [12]. Виражений більовий синдром у поперековому відділі хребта та надлобковій ділянці живота до лікування спостерігали у 95 (63,3 %) зі 150 досліджуваних хворих, вторинні гнійно-запальні процеси органів малого таза (ОМТ) — у 21 (14,0 %), інтоксикаційний синдром різного ступеня — у 31 пацієнтки (20,7 %). Хронічні маткові крововиливи до лікування та на його початку відзначено в 64 (42,7 %) хворих, у 42 (28,0 %) захворювання супроводжувалося вторинною анемією, у 24 (16,0 %) протягом 7–15 років всередині матки перебувала спіраль. Із загальносоматичних та гінекологічних захворювань у хворих усіх груп в анамнезі частіше зустрічалася патологія сечовидільної системи (піелонефрит — у 19 (12,6 %) хворих, цистит — 47 (31,3 %), цистопіеліт — у 8 (5,3 %) з 150 пацієнтів); запалення придатків матки у 32 (21,3 %); хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту — у 55 (36,7 %); цукровий діабет у стадії субкомпенсації — у 11 (7,3 %); патологія серцево-судинної системи — у 25 (16,7 %) пацієнтів. Високоонкогенні ДНК-патомавіруси людини виявлено у 69 (68,3 %) зі 101 обстеженої пацієнтки.

З метою визначення поширеності індивідуальних параметрів пухлинного процесу та інших факторів прогнозу перед початком лікування методом лазерної ДНК-проточної цитофлуорометрії за матеріалом біопсії шийки матки пацієнткам проводили комплексне обстеження, що завершувалося визначенням індексу та плойдності ДНК, вмісту анеуплоїдних клітин і клітин у G<sub>0/1</sub>, S, G<sub>2</sub>, M-фазах клітинного циклу.

Хворі на МП РШМ були розподілені на 5 основних і 1 контрольну групу.

До 1-ї основної групи (ППТ + лаферон) входило 30 осіб, яким проводили ППТ на фоні щоденного введення лаферону — по 1 млн од. внутрім'язово.

У 2-гу основну групу (ППТ + капецитабін/фотрафур) ввійшли 23 хворих, яким ППТ проводили у поєднанні з капецитабіном, по 900–1000 мг/доб., перорально або фотрафуром перорально по 800 мг/доб.

3-ту основну групу (ППТ + лаферон + капецитабін) становили 20 хворих, які протягом ППТ отримували капецитабін і лаферон.

4-та основна група (ППТ + гідроксисечовина) була представлена 22 хворими, що протягом ППТ приймали гідроксисечовину у радіомодифікуючих дозах — по 40 мг/кг 1 раз на 3 доби перорально.

До 5-ї основної групи (ППТ + лаферон + гідроксисечовина) входили 19 хворих, яким ППТ проводили на фоні застосування лаферону та гідроксисечовини.

Контрольна 6-та група була представлена 36 хворими на МП РШМ, яким проводили ППТ стандартним методом без додавання радіомодифікувальних засобів.

Ефективність консервативної терапії хворих на МП РШМ визначали за ступенем і темпами регресії первинного пухлинного осередку, динамікою показників ДНК-статусу пухлинних клонів та показниками їх проліферативної активності, а також наявністю/відсутністю токсичних проявів лікування. Моніторинг регресії пухлини здійснювали за критеріями, рекомендованими ВООЗ, тобто зіставленням клінічних даних з інформацією, отриманою за допомогою сучасних засобів візуалізації (комплексне УЗД, МРТ, КТ).

Критерії оцінки ефективності цитотоксичної терапії за даними проточеної цитофлуорометрії були такими: зникнення анеуплойдії у пухлинних геномах; зменшення вмісту S-фазних клітин у пухлині; зростання співвідношення Ап/Н у пухлині.

Наявність усіх наведених ознак розглядали як свідчення вираженого лікувального ефекту, реєстрацію лише однієї з перерахованих змін ДНК-статусу вважали частковим терапевтичним ефектом.

Отримані результати обробляли статистично з використанням t-критерію Стьюдента. Різницю середніх величин вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

Результати представлені у табл. 1–3.

Таблиця 1

Позитивний відгук пухлин шийки матки у хворих на МП РШМ після I етапу ППТ залежно від методів консервативного лікування

Метод лікування	Кількість хворих, абрс./%
ППТ + лаферон, n = 30	10/33,3
ППТ + капецитабін, n = 23	17/73,9
ППТ + лаферон + капецитабін, n = 20	15/75,0
ППТ + гідроксисечовина, n = 22	16/72,7
ППТ + лаферон + гідроксисечовина, n = 19	16/84,2
ППТ, n = 36	17/47,2

Аналізуючи отримані результати, можна дійти висновку, що використання радіомодифікуючих засобів у процесі ППТ сприяло прискоренню темпів та збільшенню ступеня регресії пухлин шийки матки.

Реакції злокісних пухлин шийки матки на цитотоксичну терапію, залежно від ДНК-статусу пухлинних геномів, досліджували за його динамікою окремо для диплойдних та анеуплойдних пухлин. Як показали результати досліджень (табл. 4), у процесі ППТ на фоні хеморадіомодифікувальних препаратів в анеуплойдних пухлинах, порівняно з диплойдними, частіше траплялися позитивні зміни ДНК-статусу. Це узгоджується з існуючими даними про високу проліферативну активність злокісних новоутворів з анеуплойдним типом пухлинних клонів, що і зумовлює їх чутливість до цитотоксичних впливів [6, 8–11].

Дослідження динаміки показників ДНК-статусу пухлин у хворих на МП РШМ при лікуванні за роз-

робленими методами вказує на більшу ефективність комплексного впливу ППТ, інтерферону (ІНФ) — лаферону і гідроксисечовини. У 84 % пацієнтів цієї групи з анеуплойдними пухлинами вже після I етапу лікування спостерігали зникнення клітин гіпердиплойдного клону, наявність яких характерна переважно для прогресуючих пухлин (див. табл. 4). У 16 % хворих анеуплойдні пухлинні клони зникали після проведення всього лікування. У 33 % хворих останнє спричинило зниження проліферативного потенціалу пухлині і зростання співвідношення Ап/Н. Слід зазначити, що у хворих з анеуплойдними пухлинами такі схеми терапії як ПТ + ІНФ, ПТ + фторафур, ПТ + + ІНФ + капецитабін були менш ефективними, порівняно зі схемою ПТ + ІНФ + гідроксисечовина, і майже однаковими за характером та кількістю змін ДНК-статусу. У частини хворих, що отримували ППТ + ІНФ та ППТ + фторафур після I етапу ХПТ спостерігали прояви лікувального ефекту; у пухлинах решти пацієнток, навпаки, виявляли інший анеуплойдний клон. Наприкінці лікування анеуплойдія у цих пухлинах зникала, проте кількість S-фазних клітин залишалася високою (більше 30 %). Суттєві зміни (60 %) у ДНК-статусі пухлинних геномів спостерігали при застосуванні ПТ на фоні фторафуру та ІНФ. Внаслідок ХПТ у пухлинах з позитивним ефектом зареєстровано істотне зменшення кількості клітин у G<sub>2</sub> та M-фазах клітинного циклу. Разом з тим, за даними ДНК-цитометричного дослідження, у 40 % хворих цієї групи не спостерігали жодного позитивного ефекту.

Втім оцінювати ефективність ПТ у поєднанні з капецитабіном та гідроксисечовою у хворих з анеуплойдним варіантом пухлин на даному етапі передчасно через недостатню кількість досліджень.

Для диплойдних пухлин, за даними ДНК-цитометрії, ефективнішою є ППТ на фоні фторафуру. Проте виражений лікувальний ефект був дещо відсторченим і спостерігався лише після проведення повного курсу лікування. Як і у випадку анеуплойдних пухлин, у 50 % диплойдних після I етапу лікування мало місце виникнення анеуплойдії, що зникала після проведення II етапу ППТ. По завершенні ПТ зареєстровано зростання Ап/Н у пухлині ( $84,01 \pm 11,36$  %, проти  $(20,24 \pm 6,81)$  % до лікування. Кількість S-фазних клітин зменшувалася майже вдвічі.

Застосування ІНФ у процесі ППТ на фоні фторафуру хворих на МП РШМ з диплойдним типом пухлин істотно не вплинуло на динаміку показників агресивного потенціалу, в окремих випадках спостерігалися негативні тенденції. Однак для стверджувальних висновків проаналізованого матеріалу недостатньо.

Проведення ППТ на фоні капецитабіну у радіомодифікуючих дозах із/без застосування ІНФ у хворих на МП РШМ призводило до збільшення кількості клітин у S-фазі кінетичного процесу і зменшення співвідношення Ап/Н (див. табл. 4). Після завершення лікування у більшості випадків проліфератив-

Таблиця 2

*Регресія пухлин у хворих на МП РШМ безпосередньо після лікування  
залежно від методу консервативної терапії*

Метод лікування	Ступінь регресії пухлини, кількість хворих, абс./ %			
	повна регресія	часткова регресія (> 50 %)	стабілізація процесу (регресія < 50 %)	прогресування процесу
ППТ + лаферон, n = 30	6/20,0	10/33,3	14/46,7	—
ППТ + капецитабін, n = 23	8/34,8	9/39,1	6/26,1	—
ППТ + лаферон + капецитабін, n = 20	7/35,0	8/40,0	5/25,0	—
ППТ + гідроксисечовина, n = 22	8/36,4	8/36,4	6/27,2	—
ППТ + лаферон + гідроксисечовина, n = 19	7/36,8	9/47,4	3/15,8	—
ППТ, n = 36	7/19,4	10/27,8	17/47,2	2/5,6

Таблиця 3

*Регресія пухлин шийки матки залежно від методу консервативної терапії  
у хворих на МП РШМ через 3 місяці після лікування*

Метод лікування	Ступінь регресії пухлини, кількість хворих, абс./ %			
	повна регресія	часткова регресія (> 50 %)	стабілізація процесу (регресія < 50 %)	прогресування процесу
ППТ + лаферон, n = 30	6/20,0	13/43,3	11/36,7	—
ППТ + капецитабін, n = 23	10/43,5	9/39,1	4/17,4	—
ППТ + лаферон + капецитабін, n = 20	9/45,0	9/45,0	2/10,0	—
ППТ + гідроксисечовина, n = 22	9/40,9	11/50,0	2/9,1	—
ППТ + лаферон + гідроксисечовина, n = 19	9/47,4	8/42,1	2/10,5	—
ППТ, n = 36	7/19,4	12/33,4	14/38,9	3/8,3

ний потенціал пухлин залишався досить високим (більше 30 % S-фазних клітин у пухлині), проте ці висновки теж мають попередній характер.

Застосування ІНФ у хворих з диплоїдними варіантами пухлин, яким проводили ПТ на фоні гідроксисечовини у радіомодифікувальних дозах, істотно не вплинуло на динаміку статусу ДНК.

Аналізуючи отримані результати, можна дійти висновку про перспективність використання динаміки показників агресивності та проліферативної активності пухлини при консервативному лікуванні хворих на МП РШМ як додаткового критерію його ефективності та/або свідчити про резистентність пухлинних клонів до терапевтичних впливів.

Попередні дані можна інтерпретувати таким чином, що для хворих на МП РШМ з анеуплойдним типом пухлини доцільно застосовувати у процесі ППТ радіомодифікуючі дози гідроксисечовини та лаферону, а з диплоїдним — фторафурою. Представлені висновки не є статистично вірогідними, проте вони відображають певні тенденції і свідчать про необхідність продовжувати дослідження.

Токсичність лікування оцінювали за класифікацією RTOG/EORTC, 1995. Прояви загальної і місцевої токсичності відстежували впродовж консервативної терапії за клінічними ознаками, даними гемограми та показниками сечі, які досліджували кожні 7–10 діб, з наявністю ускладнень — за потребою. Біо-

Таблиця 4  
*Кількість позитивних ефектів у хворих на МП РШМ залежно від методу консервативного лікування*

Метод терапії	Кількість позитивних змін, %, пухлини з набором ДНК	
	диплоїдним	анеуплойдним
ППТ + ІНФ + гідроксисечовина	70	72 + 28 частковий
ППТ + кселода	30	—
ППТ + фторафур	100	50 + 50 частковий
ППТ + ІНФ + кселода	30	50 + 50 частковий
ППТ + ІНФ + фторафур	70	60
ППТ + гідроксисечовина	50	—
ППТ + ІНФ	50	50 частковий

хемічні показники крові, при відсутності ухилень від норми, контролювали тричі: до, після I етапу та по завершенні лікування.

Токсичних проявів лікування, що перевищували III ступінь токсичності, не відзначено у жодної пацієнтки. У трьох хворих з IV основної групи (ППТ + гідроксисечовина) після I етапу лікування спостерігали прояви гематологічної токсичності III ступеня (зниження рівня гемоглобіну у периферичній крові до  $Hg = 71$  та  $78$  г/л; рівня лейкоцитів — до  $1,8 \times 10^9/\text{л}$

та  $2,1 \times 10^9/\text{л}$ ; вмісту тромбоцитів до  $70 \times 10^9/\text{л}$  та  $75 \times 10^9/\text{л}$ ). Це потребувало призначення відповідних терапевтичних заходів (дезінтоксикаційна, гемостимулювальна терапія), короткочасної перерви в лікуванні, що не перевищувала 7 діб.

Профілактика променевих ушкоджень полягала у раціональному просторовому дозиметричному плануванні, виборі обґрунтованих співвідношень доза—час—простір, а також місцевій і системній медикаментозні профілактиці, яка включала: антиеметичні засоби, дезінтоксикаційну, гемостимулювальну та симптоматичну терапію у процесі хемопроменевого та променевого лікування.

Таким чином, дослідження показників ДНК-статусу пухлинних клонів та їх проліферативної активності є перспективним щодо визначення чутливості місцевоширеніх карцином шийки матки до цитотоксичних впливів. Динаміка вмісту і пloidності ДНК клітин може бути додатковим критерієм моніторингу ефективності консервативного лікування МП РШМ.

### Література

1. Воробйова Л.І. // Здор. женщ. — 2005. — № 2. — С. 8–11.
2. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Є.Л. та ін. // Бюл. Нац. канцер-реєстру України. — 2008. — № 9. — 100 с.
3. Жілка Н.Я. // Здор. женщ. — 2005. — № 2. — С. 4–7.
4. Іванкова В.С., Шевченко Г.М., Хруленко Т.В., Гореліна Г.Л. // Промен. діагност., промен. тер. — 2005. — № 2. — С. 49–53.
5. Гриневич Ю.А., Храновская Н.Н., Цип Н.П., Воробьев С.М. // Здор. женщ. — 2003. — Т. 4, № 16. — С. 6–7.
6. Court J.B., Salman S.K., Kerby I.J. The prognostic significance of hyperploid cells in squamous carcinoma of the uterine cervix treated with radiotherapy // Radiother. Oncol. — 1994. — 33 (3). — P. 266–268.
7. Davey D.D., Zaleski S., Sattich M., Gallion H. Prognostic significance of DNA cytometry of postirradiation cervical smears // Cancer. — 1998. — 84. — P. 11–16.
8. Gasinska A., Fowler J.F., Lind B.K., Urbanski K. Influence of overall treatment time and radiobiological parameters on biologically effective doses in cervical cancer patients treated with radiation therapy alone // Acta. Oncol. — 2004. — 43 (7). — P. 657–666.
9. Wilailak S., Rochanawutanon M., Srisupundit S. et al. Flow cytometric of DNA ploidy and S phase fraction of stage III B cervical carcinoma // Eur. J. Gynaecol. Oncol. — 2004. — 25 (4). — P. 428–430.
10. Graflund M., Sorbe B., Sigurdardottir S., Karlsson M.G. Relation between HPV-DNA and expression of p53, bcl-2, p21WAF-1, MIB-1, HER-2/neu and DNA ploidy in early cervical carcinoma: correlation with clinical outcome // Oncol. Rep. — 2004. — Vol. 12, № 1. — P. 169–176.
11. Reich O., Purstner P., Klaritsch P. et al. // Eur. J. Gynaecol. Oncol. — 2003. — Vol. 24 (1). — P. 13–17.
12. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment // WHO. — Geneva. — 1997. — Offset publication. — 48 p.

В.С. Іванкова, Т.В. Хруленко,  
Г.М. Шевченко, І.П. Отрощенко,  
Т.В. Удатова

ДУ «Національний інститут раку», Київ

### Консервативне лікування поширеніх форм первинного раку піхви

### Conservative treatment for disseminated primary vaginal cancer

**Summary.** It was shown that a positive tumor response (complete + partial regression) in patients with local vaginal cancer (LVC) increased by 9.1% after a complete course of chemoradiation therapy (CRT) vs. standard combination radiation therapy, the toxic effects of treatment (the number and degree of their manifestations in the investigated group of the patients) did not differ from the controls and did not exceed degree II.

Application of Capecitabine and Methotrexate in radio-modifying doses and Laferonum in CRT for LVC increased regression of the tumor focus immediately during the irradiation. The final result is observed in 3 months after the end of the treatment. Clinical effect of CRT has a delayed character.

**Key words:** local vaginal cancer, chemoradiation therapy, radiomodifiers, interferons.

**Резюме.** Показано, что положительный ответ опухоли (полная + частичная регрессия) у больных местнораспространенными формами рака влагалища (МР РВ) после полного курса химиолучевой терапии (ХЛТ) увеличился на 9,1 % по сравнению со стандартной сочетанной лучевой терапией (СЛТ), а токсические эффекты лечения по количеству и степени их проявлений в исследуемой группе больных не отличались от контрольной и не превышали II степени.

Использование капецитабина, метотрексата в радиомодифицирующих дозах и лаферона при СЛТ больных МР РВ увеличивает регрессию опухолевого очага непосредственно во время облучения и окончательно реализуется через 3 месяца после завершения лечебного процесса. Клинический эффект ХЛТ носит отсроченный характер.

**Ключевые слова:** местнораспространенный рак влагалища, химиолучевая терапия, радиомодификаторы, интерфероны.

Первинний рак піхви (РП), згідно з даними національних реєстрів різних країн, становить 1–3% від загальної кількості пухлин жіночих геніталій. Відносно низькою частистю захворюваності на РП пояснюється відсутністю належної уваги до цієї патології. Показники п'ятирічної виживаності хворих на РП у 90-х роках минулого сторіччя, за даними FIGO, становили при I стадії — 61,5 %, II — 33,7 %, III — 25,5 %, при IV — 8,9%. На початку 2000-х років з'явилися поодинокі публікації, що свідчать про позитивні зрушенні у лікуванні РП. Згідно з дослідженнями, проведеними в Техаському університеті (США), ефективність терапії РП за критерієм п'ятирічної виживаності сягає 85 % при I стадії, 78 % — при II та 58 % — при III–IV стадіях захворювання. Проте, навіть у такій розвиненій країні як США щороку від РП помирають 600–700 жінок [1–3].

Рак піхви вважають хворобою осіб похилого віку. Згідно зі статистичними даними, з числа тих, хто страждає на цю патологію, близько 8 % жінок віком до 40 років, 20 % — 40–49 років, понад 30 % —

50–59, 24 % — 60–69 і лише близько 18 % — жінок, старшого віку [2].

Етіопатогенез РП недостатньо вивчений, однак вважається, що суттєву роль у ініціації ракової метаплазії слизової піхви відіграє вірусна інфекція, яка передається статевим шляхом [4].

За опублікованими у 2006 р. даними Munoz N. et al. (Ліонський онкологічний центр, Франція) високоонкогенні ДНК-віруси людини (HPV) 16-го та 18-го типів відповідальні за виникнення 70 % раку піхви, шийки матки, анального каналу і 30–40 % — пухлин вульви, статевого члена та орофарингеальної зони.

Морфологічно переважна більшість злокісних пухлин піхви представлена епідермоїдним раком різного ступеня диференціювання. Аденокарциноми та саркоми діагностуються лише у 2,0–3,5 % випадків, меланоми — ще рідше. Від 7,7 до 14,8 % карцином піхви локалізуються у її середній та нижній третинах. Серед інвазивних форм близько 65 % випадків РП зустрічається у вигляді екзофітних пухлин. Пухлинний процес поширюється переважно лімфогенним шляхом. Відомо, що для верхньої третини вагіни регіонарними, як і для шийки матки, є здухвинні та обтураторні лімфатичні вузли, для нижньої третини — пахвинно-стегнові. Ракові пухлини середньої третини піхви можуть метастазувати у будь-якому з вищезазначених напрямків, а також превезикально. Зважаючи на розвинену сітку внутріорганних лімфатичних анастомозів, можливе метастазування місцевопоширеніх пухлин нижньої третини вагіни у здухвинні лімfovузли і, навпаки, пухлини, локалізовані у верхній третині, можуть поширюватись на пахвинні. Місцевопоширені форми раку нижньої третині піхви (МПРП н/3) метастазують в лімfovузли в 61 % випадків, пухлини, що уражують усю вагіну, — у 84 % [1, 2, 4].

У доступній нам літературі відсутня інформація щодо частоті та особливостей віддаленого гематогенного метастазування РП. Відомо тільки, що карциноми піхви переважно поширюються на печінку і легені [2, 4].

На жаль, не визначені фактори індивідуального прогнозу захворювання. Відомо лише про прогностичне значення локалізації та поширеності процесу [4]. Дослідженнями M. Graflund et al. встановлено, що наявність HPV 16-го, 18-го типів у пухлинах погіршує показник тривалості життя хворих [7].

Провідну роль у лікуванні РП відіграє променева терапія (ПТ). Хірургічне втручання запроваджують надзвичайно рідко. Лише на якнайперших початкових стадіях РП можливе застосування часткової або повної вагінектомії, а при локалізації пухлини у верхній третині (в/3) вагіни — операція за Вертгеймом. Хемотерапія (ХТ) не має самостійного значення у лікуванні РП. Поліхемотерапія (ПХТ) може застосовуватись як компонент комплексного лікування РП та як паліативний антineопластичний засіб при неможливості проведення ПТ [4].

Публікації останніх років свідчать про позитивну роль цитокінів, насамперед інтерферонів (ІНФ), у

комплексному лікуванні ряду онкологічних захворювань [5, 6]. Експериментальні і клінічні дослідження протипухлинної дії ІНФ продемонстрували їх антивірусні та антипроліферативні властивості, специфічну й неспецифічну імунну відповідь [5, 7]. Експериментальним шляхом встановлено, що ІНФ пригнічує метастатичний процес, особливо на ранніх стадіях розвитку, підвищуючи чутливість пухлинних клонів до цитотоксичних впливів, позитивно впливаючи на ефективність цитостатичної терапії [5–7].

Слід зазначити, що рандомізованих досліджень з вивчення ефективності променевої та хемопроменевої терапії (ХПТ) пухлин вагіни не проводилось. Дотепер не визначені стандартизовані підходи до тактики лікування РП. Існують лише окремі повідомлення про застосування методик ПТ у поєднанні з ХТ препаратами платини та метотрексату [4].

Зважаючи на незадовільні результати лікування поширених форм РП у відділенні променевої терапії ДУ «НІР» розроблено метод ХПТ, який включає комплексне застосування поєднаної променевої терапії (ППТ), капецитабіну і метотрексату в радіомодифікувальних дозах та ІНФ.

Планування консервативного лікування РП проводили після морфологічної ідентифікації пухлини, ретельного комплексного обстеження хворих з метою визначення меж і особливостей пухлинного процесу, стану критичних органів, наявності /відсутності/ супутньої патології. Алгоритм обстеження був таким: з'ясовували анамнестичні дані, проводили візуальний гінекологічний огляд з ретельним пальцевим дослідженням піхви і нижніх віddілів прямої кишki, бімануальний вагінальний та ректовагінальний огляд, обстежували пахові лімфатичні вузли. Після завершення клінічного обстеження пацієнткам проводили комплексне сонографічне дослідження, цистоскопію, фіброколоноскопію, рентгенографію органів грудної порожнини, за необхідності — комп'ютерну томографію (КТ) чи /або магнітнорезонансну томографію (МРТ). Визначали наявність /відсутність/ інфікованості пацієнток HPV-16 та HPV-18.

Проведено обстеження та консервативне лікування за розробленим методом 17 хворих на РП II–III стадій T2–3N0–1M0.

Вік пацієнток становив 22–74 роки, середній вік — (56,9 ± 6,4) року. У репродуктивному віці було 4 жінки, з них 2 віком до 35 років. Вік 46–55 років мали 5, більше 56 років — 8 пацієнток.

За морфологічною структурою в усіх хворих діагностовано епідермоїдний рак різного ступеня диференціації, переважно низькодиференційований.

За характером росту в 9 хворих пухлина піхви була екзофітною, у 3 — характер пухлини був змішаний з вираженим екзофітним компонентом, у 5 виявлені ендофітні пухлини.

Метастатичне ураження пахових лімfovузлів з одного боку виявлено у 9 хворих, з обох — у 4.

Загальний стан пацієнток відповідав 1–2 балам за шкалою Performance status (PS) ECOG/WHO [8].

Виражений боловий синдром у надлобковій ділянці живота та /чи крижовому відділі хребта до лікування спостерігали у 7 хворих, вторинні гнійно-некротичні процеси у вагіні — в 4 пацієнток, інтоксикаційний синдром різного ступеня — у 5. Хронічні крововиливи з піхви до лікування та на його початку мали місце у 6 хворих, у 4 захворювання супроводжувалося вторинною анемією. Стосовно екстрагенітальної патології, то у 9 хворих відзначено патологію серцево-судинної системи, 11 хворих страждали на захворювання сечовивідної системи (піелонефрит — у 4 хворих, цистит — у 7), хронічні захворювання шлунко-кишкового тракту виявлено в 5 осіб, цукровий діабет у стадії компенсації — у 3, субкомпенсації — у 1 хворої.

Наявність НРВ типу 16, 18 виявлено у 10 із 17 обстежених пацієнто.

Допроменеву топометричну підготовку здійснювали на рентгенівському симулаторі SimView 3000.

Визначаючи тактику ПТ, хворим на РП, ми виходили з необхідності підведення до пухлинного осередку та зон його регіонарного поширення канцероцидних доз променевої енергії. Мішень опромінювання охоплювала вагіну на всьому її протязі, паракольпальну клітковину, регіонарні лімфатичні вузли з урахуванням особливостей лімfovідтоку, зумовленого локалізацією процесу. Дозолімітуючим чинником променевого впливу є толерантність навколо пухлинних критичних органів і тканин. Разові, сумарні осередкові дози (РОД, СОД) та режими їх застосування визначали шляхом комп'ютерного планування з урахуванням індивідуальних параметрів пухлинного осередку.

Дистанційну променеву терапію (ДПТ) здійснювали на апаратах РОКУС та ТЕРАТРОН із зарядом  $^{60}\text{Co}$  ( $E = 1,25 \text{ MeV}$ ); РОД 2 Гр, 5 разів на тиждень. Брахітерапію проводили на апараті АГАТ-ВУ із зарядом  $^{60}\text{Co}$  MDR, режим фракціонування — 1 раз на тиждень, РОД 5–10 Гр; СОД від ППТ становила до 80 Гр на пухлинний осередок, 40–45 Гр — на зони регіонарного метастазування.

Усім 17 хворим досліджуваної групи впродовж проведення ППТ призначали капецитабін щодово по 1000 мг рег ос за два прийоми та лаферон у дозі 1 млн МО щоденно внутрім'язово. Двічі на тиждень, за дві години до дистанційного опромінювання, хворим лімфотропно в одну з нижніх кінцівок вводили метотрексат дозою 10 мг/м<sup>2</sup>. Сумарна доза препаратору за курс лікування не перевищувала 100 мг.

Контрольну групу становили 28 хворих, яким проводили лише ППТ (історичний контроль).

Безпосередні результати консервативної терапії хворих на РП оцінювали за ступенем регресії первинного пухлинного осередку та наявності /відсутності/ токсичних проявів лікування. Регресію пухлини визначали згідно з рекомендаціями ВООЗ за динамікою клінічних показників у зіставленні з даними, отриманими за допомогою сучасних засобів візуалізації (комплексне сонографічне обстеження, КТ, МРТ).

У табл. 1, 2 представлено дані, що характеризують позитивний відгук (повна + часткова регресія) пухлин піхви на цитотоксичну терапію безпосередньо після завершення консервативної терапії та ступінь їх регресії через 3 місяці.

Як свідчать отримані результати, відгук на проведену антинепластичну терапію безпосередньо по завершенні повного курсу лікування (сумарний позитивний ефект) був більш вираженим у хворих 1-ї (досліджуваної) групи. Зважаючи на відстрочену дію ПТ, ефективність лікування хворих на МП РП аналізували за даними комплексного обстеження через 3 місяці після завершення консервативної терапії. Повна регресія пухлини зареєстрована у 23,5 %, часткова — 23,5 % пацієнто, що входили до I групи. У хворих контрольної групи повну регресію пухлинного утвору спостерігали лише в 10,7 %, часткову — в 21,4 % випадків.

При спостереженні протягом 6 місяців ознак прогресування пухлинного процесу не виявлено у жодної хворої.

Оцінку проявів токсичності лікування здійснювали за класифікацією RTOG/EORTC, 1995. Про-

Таблиця 1

*Позитивний відгук пухлин (повна + часткова регресія) у хворих на МП РП безпосередньо після завершення цитостатичної терапії*

Метод лікування	Позитивний відгук пухлин піхви після 1-го ППТ, кільк. хворих, абс./%		
ППТ + капецитабін + метотрексат + лаферон, $n = 17$	7/41,2		
ППТ, $n = 28$	9/32,1		

Таблиця 2

*Регресія пухлин у хворих на МП РП через 3 місяці після лікування залежно від методу консервативної терапії*

Метод лікування	Ступінь регресії пухлини, кільк. хворих, абс. / %			
	повна регресія	часткова регресія > 50 %	стабілізація процесу (регресія < 50 %)	прогресування процесу
ППТ + капецитабін + метотрексат + лаферон, $n = 17$	4/23,5	4/23,5	9/53,0	—
ППТ, $n = 28$	3/10,7	6/21,4	19/67,9	—

яви загальної і місцевої токсичності відстежували упродовж консервативної терапії, за клінічними ознаками, даними гемограм та показниками сечі, які досліджували кожні 7–10 діб, при наявності ускладнень — за потребою. Біохемічні показники крові, за відсутності відхилень від норми, контролювали тричі: до, в середині та по завершенні лікування.

З проявів загальної токсичності у переважної більшості хворих на МП РП обох груп протягом лікування спостерігалась незначна нудота та поодинокі епізоди блювання, які не потребували медикаментозної корекції. Нудоту та блювання II ступеня токсичності відзначали у 2 хворих I і у 1 — контрольної груп. Вираженої нейтро- та тромбоцитопенії не відмічено. У 6 хворих досліджуваної групи мала місце лейкопенія I ступеня токсичності, у 2 — II ступеня, у контрольній групі — відповідно в 7 і 2 пацієントок. Ентероколіти I ступеня токсичності траплялися в 4 хворих досліджуваної групи та в 6 — контрольної. Ентероколіти II ступеня токсичності було відмічено в 2 хворих I та 2 — II групи. Після завершення лікування протягом місяця стан хворих нормалізувався. Проявів пізньої загальної токсичності при обстеженні через 6 місяців після лікування не спостерігалося в жодній хворої.

Крім того, проаналізовані місцеві реакції на цитотоксичну терапію МП РП з боку критичних органів, до яких належать пряма кишкі, уретра, сечовий міхур та піхва.

У процесі лікування та в найближчі 3 місяці катаракальні епітеліїти піхви спостерігалися в 13 хворих I та 22 — II групи, плівчасті — в I групі у 4 пацієントок, тоді, як у контрольній — у 6. Ранні променеві ректити відзначено в 5 хворих досліджуваної групи та у 5 — контрольної, ранні променеві цистити — в 5 пацієントок I та 4 — II групи.

За 6 місяців після лікування пізній ерозивний цистит було діагностовано у 1 хворої досліджуваної групи, яка страждала на хронічний сольовий діатез.

У 1 пацієнтки контрольної групи з хронічним процесом гігантом у анамнезі було виявлено ознаки променевого ерозивного проктиту.

Амбулаторне спостереження протягом 6 місяців не виявило істотного збільшення пізніх променевих реакцій у хворих на МП РП досліджуваної групи порівняно з контрольною. Не зафіксовано також жодного випадку токсичності III—V ступеня.

Отже, використання капецитабіну і метотрексату в радіомодифікувальних дозах та лаферону при ГПТ хворих на МП РП сприяє прискоренню регресії пухлинного осередку, що дає підстави сподіватись на сприятливіший довготерміновий прогноз захворювання. Клінічний ефект ГПТ та ХПТ має відстрочений характер і остаточно реалізується через 3 місяці по завершенні лікувального впливу. Застосування капецитабіну і метотрексату в радіомодифікувальних дозах та лаферону у процесі ГПТ хворих на МП РП не призводить до токсичних ускладнень, що негативно впливали б на якість життя хворих.

## Література

1. *Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии.* — Л.: Медицина, 1989. — С. 164–172.
2. *Филатова Е.И. Клиника, лечение и прогноз рака влагалища // Автореф. дис... канд. мед. наук.* — Л., 1989.
3. *Frank S.J., Jhingran A., Levenback C. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2005. — Vol. 62 (1). — P. 138–147.
4. *Филатова Е.И. // Практ. онкол.* — 2006. — Т.7, №4. — С. 228–235.
5. *Воронцова А.Л., Кудрявец Ю.И., Жильчук В.Е. // Здор. женщ.* — 2003. — № 4 (16). — С. 8–12.
6. *Гриневич Ю.А., Храновская Н.Н., Цип Н.П., Воробьев С.М. // Там же.* — С. 6–7.
7. *Maliev F.M., Bogattyrev V.M., Neschushkin M.J. // Klin. Lab. Diagn.* — 2005. — № 8. — P. 40–43.
8. *WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment // WHO.* — Geneva. — 1997. — Offset publication. — 48 р.

В.І. Конанихін, Т.О. Васильченко,  
Л.В. Матвієвська

Сумський обласний клінічний онкологічний диспансер

## З досвіду лікування пухлин нервової системи

### An experience of nervous system tumors treatment

**Key words:** radiation therapy, brain tumors.

**Ключевые слова:** лучевая терапия, опухоли головного мозга.

**Ключові слова:** променева терапія, пухлини головного мозку.

Щороку в усьому світі реєструється 5000 хворих із злюкінами новоутворами головного мозку; найпоширеніші пухлини нервової системи — гліобластоми (29 %) та менінгіоми (4 %).

Більше половини новоутворів розміщуються в задній черепній ямці. У дітей найчастіше трапляються центральні гліоми, медулобластоми, дещо рідше — гліоми мозкового стовбура, епендимоми, астроцитоми.

За 3 роки (2005–2007) променеву терапію (ПТ) з приводу пухлин головного мозку в Сумському обласному клінічному онкологічному диспансері отримали 126 хворих, що становить 1,3 % від загальної кількості пацієнтів, пролікованих даним методом за цей період.

Успіх лікування залежить від правильно вибраного його методу. При пухлинах головного мозку проводять комплексне лікування — хірургічне, променеве та хемотерапевтичне.

Усі хворі, які отримували ПТ, перенесли її задовільно, гіпертензійно-гідроцефальний синдром був відсутній, із медикаментозної терапії отримували: декаметазон по 4 мг двічі на день та вероширон по 40 мг вранці.

Усіх пацієнтів вписано в задовільному стані; їм надано рекомендації щодо спостереження у невропатолога за місцем проживання.

У багатьох випадках ПТ є методом вибору при внутрічерепних гліобластомах, злюкіних астроцито-

мах, анапластичних олігодендрогліомах, з огляду на їх чутливість до іонізувальних випромінень або через неможливість застосування хірургічного методу.

В зону опромінювання на І етапі був включений весь головний мозок (тотальне опромінювання); на ІІ етапі поле зменшено до розмірів пухлинного процесу.

Сумарні дози становлять 50–60 Гр, використано метод дрібного фракціонування по 1,8–2,0 Гр з 2-денною перервою за 25–30 фракцій.

При медулобластомах застосовували краніоспінальне опромінювання у зв'язку зі схильністю до метастазування в центральну нервову систему.

Хворі отримували дозу 20–30 Гр з доведенням у подальшому дози на задню черепну ямку до 54 Гр методом дрібного фракціонування.

У випадках вторинних пухлин дозу та об'єм опромінювання вибирали індивідуально.

Таким чином, ПТ в поєднанні з хірургічним та хемотерапевтичним втручанням поліпшує якість життя і виживаність.

С.Ю. Кравчук

Буковинський державний медичний  
університет, Чернівці

## Ікс-променевий та комп'ютерно- томографічний методи дослідження в діагностиці, плануванні та оцінці ефективності променевої терапії раку шлунка

### X-ray and CT methods of investigation in diagnosis, planning and efficacy assessment of radiation therapy for stomach cancer

**Summary.** The results of application of radiography and CT in diagnosis as well as radiation therapy planning and efficacy assessment in patients with gastric cancer were analyzed. It was determined that the first method allows to diagnose this disease and plan radiation therapy. The other method allowed to reveal the tumor and assess its dissemination, as well as plan the treatment and assess its efficacy.

**Key words:** gastric cancer, radiograph, computed tomography, planning of distant radiotherapy.

**Резюме.** Проаналізованы результаты применения рентгенологического и компьютернотомографического методов исследования в диагностике, планировании и оценке эффективности лучевой терапии у больных раком желудка. Установлено, что первый метод позволяет диагностировать данное заболевание и планировать лучевую терапию. С помощью второго метода возможно определить наличие и распространенность опухоли, выполнить планирование лечения и оценить его эффективность.

**Ключевые слова:** рак желудка, рентгенологический, компьютернотомографический метод исследования, планирование дистанционной лучевой терапии.

**Ключові слова:** рак шлунка, ікс-променевий, комп'ютернотомографічний метод дослідження, планування дистанційної променевої терапії.

Рак шлунка (РШ) за поширеністю й смертністю займає 2-ге місце після раку легень. В Україні ця недуга трапляється в 39 випадках на 100000 населення, і близько 60 % таких хворих помирають протя-

гом 1 року (в Європі величина цього показника становить приблизно 34 %), 5-річне виживання хворих на РШ не перевищує 25 %.

Найкращі результати в прогностичному плані дає радикальне лікування неінвазивних карцином, розташованих у межах слизової оболонки та підслизового шару стінки шлунка, так званих «початкових та маліх форм РШ». На жаль, застосування як інструментальних, так і променевих методів дослідження дотепер не має значного успіху у виявленні ранніх форм РШ.

Останні 20 років фіброгастроуденоскопію вважають основним методом виявлення РШ. Проте за цей період панування ендоскопії відсоток таких хворих, що прожили 5 років після встановлення діагнозу, не збільшився, і навіть став трохи меншим [1]. Ендоскопія має безумовні переваги в розпізнаванні кишкових форм РШ, але останніми роками ці форми значно зменшили своє представництво в структурі онкозахворюваності, а дифузні та змішані форми, які проявляють себе головним чином внутрістінковим ростом, не так вдало виявляються ендоскопічно, що відповідно підвищує роль променевих методів дослідження [2, 3].

Динамічний та швидкий розвиток методів променевого дослідження поновив зацікавленість лікарів до використання їх для діагностики РШ. Зокрема, прогрес у технології рентгенівської комп'ютерної томографії (КТ) та її тривимірного програмного забезпечення, поява мультиспіральних томографів дозволяють застосовувати тонку колімацію зрізу, що поліпшує візуалізацію дрібних деталей новоутвору та пухлин малих розмірів. Під час застосування КТ можна також оцінити поширеність патологічного процесу як у межах шлунка, так і поза ним, а також стадію процесу, що є важливим для вибору методу та обсягів лікування [4, 5].

Багато дослідників вважають виправданим застосування променевої терапії (ПТ) РШ [6]. При цьому велике значення для вибору подальшої тактики лікування таких хворих має оцінювання ефективності цього методу.

Ми мали за мету оцінити результат застосування ікс-променевого та КТ-методів дослідження в діагностиці, плануванні й оцінці ефективності ПТ РШ.

Діагностичне дослідження проведено в 48 хворих на РШ, які перебували на стаціонарному лікуванні в Чернівецькому обласному онкологічному диспансері у 2007 році. Для діагностики та оцінки поширеності РШ у 32 з них застосували ікс-променевий (рентгенологічний) метод дослідження, у 16 — КТ-метод.

Ікс-променеве дослідження (флюороскопію та рентгенографію) здійснювали на апараті РУМ-20М. Для контрастування використовували водну суспензію барію сульфату «Бар-Віпс».

Комп'ютернотомографічне дослідження шлунка на 2-спіральному комп'ютерному томографі General Electric "CT-DUAL" виконували в горизонтальному положенні пацієнта, спочатку в нативному стані,

потім, після заповнення шлунка за різними методиками, контрастними масами (водорозчинними, сусpenзією барію сульфату), водою, повітрям. Застосовували КТ-эрізи різної товщини (від 1 до 10 мм).

Висновки за результатами променевих методів дослідження верифікували за допомогою гістологічного дослідження пункцийного та операційного матеріалу.

У 2007 році проведено ПТ на гамма-терапевтичному апараті АГАТ-Р1У широкими полями 22 хворим на РШ в радіологічному відділенні ЧООД. Планування полів опромінювання виконували в 15 хворих за допомогою флюороскопії, в 7 — за допомогою КТ.

Основні методики, що застосовуються у флюороскопічному дослідженні шлунка, проводять при щільному наповненні шлунка контрастною масою та подвійному контрастуванні. Найкраще на практиці заекспериментувала себе методика подвійного контрастування шлунка з такими обов'язковими компонентами: а) використання висококонтрастної барієвої суміші з добавками піногасників та поверхнево-активних речовин (натрію цитрат); б) ін'єкція холінолітика (атропіну сульфат) для розслаблення м'язової оболонки шлунка, пригнічення перистальтики і секреції; в) роздування шлунка повітрям; г) рентгенографія в стандартних проекціях. Застосування висококонцентрованої барієвої сусpenзії приводить до утворення на поверхні слизової оболонки тонкої плівки контрасту, що дозволяє отримати рентгенологічне зображення мікрорельєфу.

За допомогою ікс-променевого методу виявлено 11 хворих (34,4 %) з ендофітною формою РШ. Серед основних рентгеносимптомів цієї форми раку нерівність контуру, що визначається під час тутого наповнення шлунка барієвою сумішшю, та стовщення стінки, яке виявляється під час подвійного контрастування. Ці симптоми мали місце в усіх хворих з різною вираженістю — від ледь помітних змін до значних морфологічних порушень. Такі рентгеносимптоми, як дефект наповнення та атипівий рельєф слизової оболонки, що виявлено в 21 хворого (65,6 %), характерні для екзофітної форми РШ.

Дослідження шлунка на комп'ютерному томографі виконували на висоті вдиху, КТ-дослідження — на таще, до і після введення контрастної маси. При введенні контрасту в шлунок важливим є його достатнє наповнення та розтягнення. Комп'ютернотомографічне дослідження шлунка може бути неповним унаслідок таких причин, як його гіпертонус та гіперперистальтика, неадекватний об'єм контрастної суміші, наявність залишків їжі в шлунку. Для заповнення шлунка під час проведення КТ використовували чисту воду, що дозволяє досить повно дослідити стан стінки органа.

Нормальна шлункова стінка має чіткі внутрішні та зовнішні контури і товщину в ділянці тіла 1,5—2,5 мм. У кардіальному та препілоричному відділах товщина стінки досягає 5—6 мм, у всіх обстежених в ділянці пухлини вона перевищувала 10 мм і становила 12—

25 мм. Використання тонких (до 3 мм) зрізів дозволяє детально дослідити структуру стінки в зоні пухлини, характер (наявність нерівності та нечіткості) контурів, стан (інфільтрація та тонка тяжистість) перигастральної клітковини.

Ендофітна (інфільтративна) форма РШ виявлена в 6 хворих (37,5 %). Вона характеризується рівномірним стовщенням стінки шлунка і наявністю поступового переходу між пухлиною і незміненою стінкою. Екзофітна (поліпоподібна) форма РШ виявлена в 10 хворих (62,5 %). Структура новоутвору відносно однорідна, має деснитометричну щільність + 40 — + 50НУ, ізоденсивна до неураженої стінки.

Комп'ютерна томографія виявила поширення пухлини на сусідні органи та тканини в 4 випадках. Проростання РШ у підшлункову залозу супроводжується зникненням гіподенсивної смужки перипанкреатичної клітковини і межі між двома органами.

Планування ПТ проводили в положенні хворого лежачи на спині та на животі (при цьому на шкірі живота хворого замальовують контури шлунка і поле опромінення). Для планування під час ікс-променевого дослідження використовують координатну сітку, під час КТ — анатомічні орієнтири та спеціальний маркер.

Далекодистанційну гамма-терапію на гамма-терапевтичному апараті здійснювали з відстані джерело — поверхня шкіри 75 см. Опромінювання проводили з двох полів: переднього та заднього. Така методика забезпечує гомогенне опромінення всього шлунка, зон метастазування і дозволяє уникнути критичного переопромінення здорових тканин. Хворі отримували паліативну та доопераційну ПТ дрібними фракціями по 2,0—2,2 Гр 5 разів на тиждень до сумарної осередкової дози 40—45 Гр.

Оцінку безпосередніх результатів ПТ проводили через 4 тижні після закінчення дистанційної гамма-терапії за допомогою КТ. Зменшення розмірів пухлини розцінювали як частковий регрес РШ. Такий регрес діагностовано в 11 пацієнтів. З них 7 хворим планування ПТ здійснювали за допомогою ікс-променевого методу, а 4 — за допомогою КТ.

Отже, за допомогою ікс-променевого методу дослідження можна діагностувати РШ та виконати планування ПТ. Застосувавши КТ, можна визначити наявність та поширеність пухлини, здійснити планування й оцінити ефективність лікування.

Після застосування дистанційної гамма-терапії у 50 % хворих на РШ спостерігається частковий регрес пухлини.

## Література

1. Портной Л.М., Вятчанин О.В., Сташук Г.А. *Новые взгляды на лучевую диагностику рака желудка (методико-семиотические и организационные аспекты)*. — М.: Видар, 2004. — 284 с.
2. Труфанов Г.Е., Рязанов В.В., Лыткин М.В., Лыткина С.И. *Лучевая диагностика опухолей желудка*. — СПб: Элби-СПб, 2007. — 133 с.
3. Щепотин И.Б. // Онкол. — 2002. — Т. 4, № 2. — С. 151–154.
4. Chen et al. // Radiol. — 2007. — Vol. 242. — P. 472–482.

5. Christian R., Habermann, Florian Weiss etc. // Radiol. – 2004. – Vol. 230. – P. 465–471.  
6. Hazard L., O'Connor J., Scaife C. // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 14. – P. 1511–1520.

Д.А. Лазар, Т.І. Чеботарьова,  
Т.М. Говоруха, О.В. Клименко

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

Київська міська онкологічна лікарня

## Супровідна терапія при лікуванні хворих на високозлоякісні глюоми головного мозку

### Adjuvant therapy in treatment of highly malignant brain gliomas

**Summary.** Improved treatment efficacy at highly malignant brain gliomas was shown to be connected with the use of complex approaches to therapy, i.e. post-operative modified radiation therapy against a background of radiomodification with Xeloda, chemotherapy with Temodal and target therapy with Avastin.

**Key words:** highly malignant gliomas, brain, radiomodification, target therapy, Xeloda, Temodal, Avastin.

**Резюме.** Показано, что повышение эффективности лечения больных высокозлокачественными глиомами головного мозга связано с применением комплексных подходов к терапии: послеоперационной модифицированной лучевой терапии на фоне радиомодификации кселодой, химиотерапии темодалом и таргетной терапии авастином.

**Ключевые слова:** высокозлокачественные глиомы, головной мозг, радиомодификация, таргетная терапия, кселода, темодал, авастин.

**Ключові слова:** високозлоякісні глюоми, головний мозок, радіомодифікація, таргетна терапія, кселода, темодал, авастин.

Глюоми головного мозку високого ступеня злойкісності займають перше місце серед пухлин центральної нервової системи [1–3]. За гістологічною ознакою ці новоутвори здебільшого представлені глюблстою та анатомичною астроцитомою III ступеня злойкісності (більше 60 % пацієнтів) [4, 5]. З огляду на важкий клінічний перебіг захворювання та короткі терміни життя пролікованих хворих, ці пухлини у людини, безперечно, належать до найбільш злойкісних [5]. Ізокору в Україні вперше діагностується 1800–2000 нових хворих з цією важкою патологією [6].

Високий ступінь злойкісності глюблстою та анатомичною астроцитомою, інвазивний характер їх росту, відсутність чітких меж пухлин, включення в патологічний процес життєво та функціонально важливих структур головного мозку істотно обмежують можливості хірургічних і традиційних променевих методів лікування [6–8]. Найбільш перспективні дослідження, спрямовані на збільшення термінів та підвищення якості життя хворих. Вони потребують застосування сучасних комплексних підходів до лікування, що включають:

використання радіотерапевтичної апаратури останнього покоління з три-, чотиривимірним плануванням опромінювання та стереотаксисом;

гіперфракціоноване модифіковане післяопераційне опромінювання на лінійних прискорювачах;

застосування радіомодифікаторів на фоні променевої терапії (ПТ);

ад'ювантну та неад'ювантну хемотерапію новими фармпрепаратами;

таргетну терапію моноклональними антитілами.

Згідно з даними літератури та за результатами власних досліджень, радіомодифікуючі властивості препаратів «Капецитабін» («Кселода») не викликають заперечень. Терміни життя пролікованих хворих завдяки радіомодифікації збільшуються на 3–4 місяці й більше [7, 8].

Все ширшого застосування в лікуванні глюом головного мозку високого ступеня злойкісності набуває хемопрепарат «Темозоломід» («Темодал»). Він циркулює у крові у зв'язаному вигляді, і коли зазнає дії спонтанного гідролізу в новоутворі, створює активний метаболіт МТІС та реактивний іон метилдезоніум. Темодал викликає порушення ДНК унаслідок алкілювання гуаніну в положенні O<sup>6</sup>, що спричиняє множинні розриви ДНК, які внутріклітинна система репарації неспроможна відновити. Крім того, препарат пригнічує дію низки ферментів, відповідальних за репарацію ДНК новоутворів [9–11].

З розвитком біотехнологій з'явилися реальні можливості створення нових препаратів, що спрямовано діють на білки та безпосередньо беруть участь у канцерогенезі та відповідають за прогресування і метастазування злойкісних пухлин. Мішенями дії цих препаратів є рецептори факторів росту новоутворів, тирозинкінази та фарнезилтрансферази, що забезпечують передавання сигналів протеосомам, стимуляторам ангіогенезу [2, 9, 12]. З цього погляду бевацизумаб (авастин) найбільш ефективний та перспективний препарат серед лікувальних антитіл, що впливає на ангіогенез пухлини та безпосередньо зв'язується з судинним ендотеліальним фактором росту (vascular endothelial growth factor (VEGF)).

Механізми ангіогенезу включаються у відповідь на стимули із зовнішнього середовища, наприклад, гіпоксією. Процес ангіогенезу контролюється продукцією про-ангіогенних факторів росту, таких як судинний ендотеліальний фактор росту (СЕФР) [13, 14]. За його рахунок інтенсивно створюється судинна система, що забезпечує пухлину поживними речовинами та киснем, необхідними для її розвитку. На ранніх стадіях розвитку новоутворів СЕФР активується та бере безпосередню участь у прогресуванні, рецидивуванні та метастазуванні пухлин [10, 11].

Авастин — це рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло до СЕФР. Він безпосередньо зв'язується з останнім, пригнічує його біологічну активність. Препарат запобігає взаємодії СЕФР з СЕФР R1 (Flt-1) та СЕФР R2 (KDR) на поверхні епітеліальних клітин. Бевацизумаб пригнічує розростання мікроциркуляторного русла та інгібує прогресування метастатичної хвороби [10, 13].

Метою проведеного дослідження було вивчення ефективності комплексного застосування післяопераційного гіперфракціонованого опромінювання на фоні радіомодифікації капецитабіном (кселодою), хемотерапії темозоломідом (темодалом) та таргетної терапії бевацізумабом (авастином) у хворих на високозлюкісні гіломи головного мозку.

Всі пацієнти (38 осіб) отримали гіперфракціоновану модифіковану ПТ на лінійному прискорювачі ONCOR (Siemens, Німеччина) після тотального або субтотального хірургічного видалення новоутвору. У 21 пацієнта патогістологічно встановлено гліобластому, та в 17 — анапластичну астроцитому III ступеня злюкісності. З метою розширення меж радіотерапевтичного інтервалу, підвищення сумарної осередкової дози (СОД) у новоутворі та зменшення променевого навантаження на навколошні неушкоджені ділянки головного мозку ПТ проводили методом гіперфракціонування дози. На першому етапі опромінювали весь головний мозок з 3–5 зустрічних полів, разова осередкова доза (РОД) становила 1,5 Гр, двічі на добу з інтервалом між сеансами 4–5 годин до СОД 39–45 Гр (68,12–78,60 од. ЧДФ, 41,6–48,0 Гр за ЧДФ). На другому етапі лікування СОД з 5–8 модифікованих полів доводили до 66–72 Гр

(113,2–126,9 од. ЧДФ або 70,4–76,8 Гр за ЧДФ). Енергія випромінення при цьому становила 6 та 15 МеВ, залежно від кількості полів, розмірів та глибини розташування новоутвору (рис. 1, 2).

Всім пацієнтам під час опромінювання як радіомодифікатор призначали капецитабін рег ос по 1000 мг два рази на добу з інтервалом в 12 годин. Після завершення ПТ кселоду призначали як хемопрепарат по 1500 мг два рази на добу протягом 2 тижнів. Після 2-тижневої перерви цикл знову повторювали. Всього проводили 4–8 циклів хемотерапії 26 хворим протягом всього курсу ПТ (30–38 днів), таке лікування доповнювало хемотерапія темозоломідом. Темодал призначали рег ос у дозі 75 мг / м<sup>2</sup> з наступними курсами ад'ювантної хемотерапії (кожен курс 28 днів, по 150 мг / м<sup>2</sup> протягом 5 днів, потім 23 дні перерви). Таргетну (моноклональну) терапію бевацізумабом (5 хворих) проводили в дозі 5 мг / кг маси у вигляді внутрівенных інфузій на 100 мл 0,9 % -вого розчину натрію хлориду протягом 90 хвилин кожні 14 днів. Кількість внутрівенных інфузій авастину становила 4–8 протягом 2–4 міс.

Оцінювали ефективність проведеного лікування за показниками середньої тривалості життя та безрецидивного періоду, якості життя за шкалою Карнови-

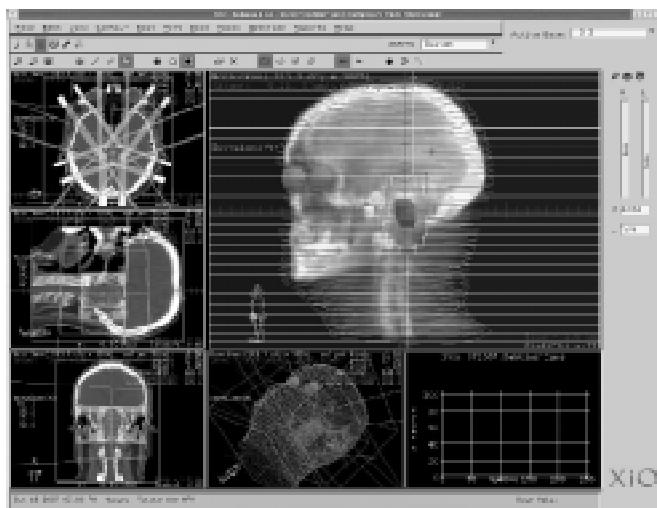


Рис. 1. Опромінювання гальмівним випроміненням глюмистоствору головного мозку з 5 модифікованих полів енергією 6 та 15 МеВ

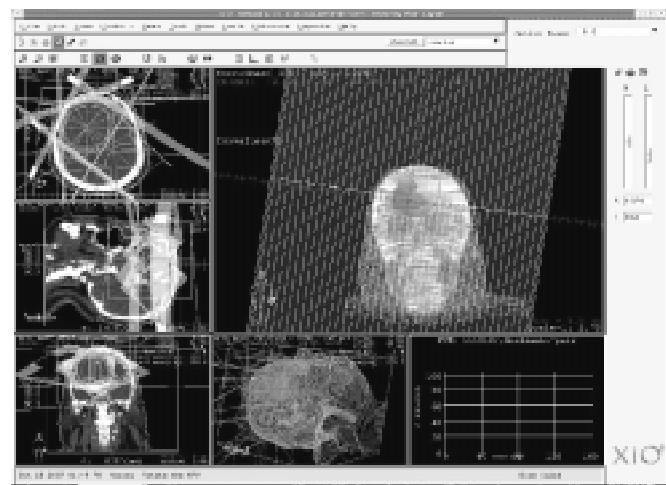


Рис. 2. Опромінювання гальмівним випроміненням глюбластоми лобово-скроневої частки головного мозку з 8 модифікованих полів енергією 6 та 15 МеВ

*Тривалість життя хворих залежно від методів комбінованого та комплексного лікування, міс.*

Гістологічна форма	Хіург. + традиційна ПТ	Хіург. + гіперфракціонована ПТ (ГФПТ)	Хіург. + ГФПТ + кsseloda	Хіург. + ГФПТ + темодал + кsseloda	Хіург. + ГФПТ + темодал + кsseloda + авастин
Анапластична астроцитома III ст. злюк.	$23 \pm 3,6$	$39,0 \pm 4,1$	$43,2 \pm 3,8$	$47,6 \pm 3,9^*$	$51,2 \pm 4,8^*$
Глюбластома	$18 \pm 4,2$	$32,4 \pm 3,2$	$39,3 \pm 2,4$	$44,7 \pm 3,4^*$	$49,2 \pm 4,7^*$

\* Показники розраховані за таблицями доживання.

ського. Отримані показники порівнювали з такими у групах хворих, які отримали традиційну дистанційну післяопераційну ПТ (контрольна група) та яким проводили післяопераційне модифіковане гіперфракціоноване опромінювання гальмівним випроміненням у самостійному варіанті та в разі призначення комплексного лікування: радіомодифікатора «Кселода», хемо-препарата «Темодал» і таргетної терапії авастином.

Післяопераційне гіперфракціоноване опромінювання на лінійному прискорювачі всі хворі отримали в повному обсязі за один етап без перерви в лікуванні. Побічної дії препаратів «Кселода» та «Темодал» у вигляді нудоти, блювання, лейкопенії та інших у досліджуваній групі не зафіксовано. Побічну дію таргетної терапії — незначну лейкопенію та діарею спостерігали у двох хворих і коригували призначенням відповідної супровідної терапії, без перерви в основному курсі комплексного лікування.

При комбінованому лікуванні із застосуванням традиційної методики післяопераційного опромінювання (контрольна група) середня тривалість життя хворих на глюblastому складає  $18,0 \pm 4,2$  міс., а пацієнтів з астроцитомою III ступеня злокісності —  $23,0 \pm 3,6$  міс. (табл. 1). Застосування післяопераційного модифікованого гіперфракціонованого опромінювання на лінійному прискорювачі з просторово-часовою оптимізацією дози після радикального хірургічного втручання дозволило збільшити ці показники до  $32,4 \pm 3,2$  та  $39,0 \pm 4,1$  міс. відповідно. Використання радіомодифікувальних властивостей кселоди збільшило показники середньої виживаності до  $39,3 \pm 2,4$  та  $43,2 \pm 3,8$  міс. відповідно. Ще істотніше підвищення досліджуваних показників отримано в комплексному лікуванні при включені в її схему хемо-препарата «Темодал» —  $44,7 \pm 3,4$  та  $47,6 \pm 3,9$  міс. відповідно (див. табл. 1).

Але найвищу виживаність відзначено в групі хворих, які отримували післяопераційне гіперфракціоноване опромінювання на фоні радіомодифікації, хемотерапії та таргетної терапії зазначеними препаратами. Так, середня тривалість життя хворих на глюblastому зросла до  $49,2 \pm 4,7$  міс., а хворих на астроцитому III ступеня злокісності до  $51,2 \pm 4,8$  міс. (див. табл. 1), що підтверджували об'єктивні дані МРТ-досліджень у динаміці перебігу захворювання.

Попередній аналіз результатів проведеного лікування показав, що у групі хворих, які на фоні ПТ отримали комплексну супровідну терапію (радіомодифікація кселодою, хемотерапія темодалом та таргетна терапія авастином), у жодного пацієнта не виявлено продовження росту новоутвору. Водночас у 25,8 % хворих контрольної групи протягом одного року патологічний процес тривав. Кількість променевих реакцій різного ступеня в досліджуваній групі не перевищувала аналогічних показників контрольної групи. Якість життя пролікованих хворих, яким комплексне ліку-

вання доповнювали моноклональною терапією, була на 10–30 балів вища, порівняно з контрольною групою.

Отже, підвищення ефективності лікування хворих на високозложікісні глюми головного мозку неминуче пов'язане із застосуванням комплексних підходів до лікування, а саме: післяопераційної модифікованої гіперфракціонованої ПТ на фоні радіомодифікації, хемо- та таргетної терапії.

Радіомодифікація капецитабіном (кселодою), хемотерапія темозоломідом (темодалом) та таргетна терапія бевацизумабом (авастином) у 2,0–2,5 разу збільшує загальний період виживання, терміни ремісії захворювання та підвищує якість життя пролікованих хворих.

Незначні побічні дії препаратів «Кселода», «Темодал» та «Авастин» коригують призначенням відповідної супровідної терапії, вони не потребують перерви в загальному комплексному лікуванні хворих на високозложікісні глюми головного мозку.

## Література

1. Анин Е.А., Щеглов В.И., Олейник Г.М., Буцко С. Комбинированное лечение злокачественных опухолей головного мозга (первичных и метастатических) при внутриартериальном суперселективном и селективном введении химиопрепаратов // Матер. съезда нейрохирургов России. — СПб, 2002. — С. 80.
2. Brem S. // Cancer Control: J. Moffit Cancer Center. — 1998. — № 5. — P. 95–97.
3. Selch M.T., DeSalles A.F., Solberg T.D. et al. // J. Radio-surg. — 2000. — Vol. 3, № 1. — P. 3–16.
4. Герасимов С.В., Виноградов В.М., Карташов А.В. Комбинированная терапия глиобластом головного мозга: Междисциплинарный подход к диагностике и лечению опухолей орофарингеальной зоны, головного мозга и органа зрения // Матер. Всерос. науч.-практ. конф. — Челябинск, 2005. — С. 20–21.
5. Савченко А.Ю. Оптимизация диагностики, комбинированного лечения и реабилитации при глиомах головного мозга: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — СПб, 2001. — 21 с.
6. Розуменко В.Д., Главацький А.Я., Хмельницький Г.В. // Онкол. — 2000. — № 4. — С. 275–281.
7. Лазар Д.А. Променева терапія в комбінованому лікуванні злокісніх пухлин головного мозку: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 2006. — 39 с.
8. Bergers G., Benjamin L.E. // Nat. Rev. Cancer. — 2003. — Vol. 3, № 6. — P. 401–10.
9. Stupp R., Van Den Bent M.J., Weller M. et al. // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352. — P. 987–996.
10. Presta L.G., Chen H., O'Connor S.L. et al. // Cancer Res. — 1997. — Vol. 57. — P. 4593–4599.
11. Yang J.C., Haworth L., Sherry R.M. et al. // Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 427–434.
12. Hulshof M.C., Schimel E.C., Bosch D.A., Gonsales D.G. // Radiother. Oncol. — 2000. — Vol. 54. — P. 143–148.
13. Mc Mahon G. // Oncologist. — 2000. — Vol. 5, № 1. — P. 3–10.
14. Rosen L.S. // Cancer Control. — 2002. — Vol. 9, № 2. — P. 36–44.

О.Л. Лянна<sup>1</sup>, М.І. Хворостенко<sup>2</sup>,  
В.І. Чорна<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Дніпропетровський Національний університет,

<sup>2</sup>Дніпропетровська державна медична академія

## Цистеїновий катепсин В у діагностиці онкологічних захворювань щитоподібної залози

### Cysteine cathepsine B in diagnosis of thyroid cancer

**Summary.** It was shown that the changes of activity of lysosomal cysteinic cathepsine in biological fluid could be objective indices of the organism response to tumor invasion and could reflect proteolysis disorders in the whole organism at thyroid gland tumorous transformation while urine amount of the investigated enzyme could be a valuable additional clinically informative manifestation of the disease course.

**Key words:** thyroid gland, benign tumors, malignant tumors, cathepsine B, physico-chemical properties.

**Резюме.** Показано, что изменения активности лизосомного цистеинового катепсина в биологических жидкостях могут быть объективными показателями реакции организма на опухолевую инвазию и отражать нарушения протеолиза в целостном организме при опухолевой трансформации щитовидной железы, а уровень исследуемого фермента в моче больных — быть ценным дополнительным клинически информативным показателем течения болезни.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, доброкачественные опухоли, злокачественные опухоли, катепсин В, физико-химические свойства.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, доброкісні пухлини, злоякісні пухлини, катепсин В, фізико-хемічні властивості.

Унаслідок глобальної техногенної катастрофи на Чорнобильській АЕС загострюється екологічна ситуація та рівень захворюваності населення країни невпинно зростає, і окремої уваги заслуговує проблема канцерогенезу. На фоні активного вивчення процесу виникнення неоплазії залишається багато нез'ясованого стосовно перебігу пухлинної трансформації клітин, набуття ними властивостей, які зумовлюють стійкість протипухлинним методам лікування. Пильну увагу слід приділити дослідженням біохемічних процесів, які мають місце в клітині при її перетворенні на злоякісну, та змінам метаболізму функціонування її ферментних систем. Відомо, що протеолітичні ферменти, які беруть участь у канцерогенезі, зачучаються до складної послідовності взаємовідношень ракової клітини з нормальними прилеглими тканинами, регуляторними та захисними системами організму хазяїна [1, 2].

Незважаючи на помітний прогрес у розумінні механізмів канцерогенезу щитоподібної залози [3, 4], поширеність онкологічних захворювань даного органа невпинно зростає, що спонукає продовжувати пошуки нових маркерів ранньої діагностики, показників перебігу хвороби та критеріїв прогнозу канцерогенезу щитоподібної залози (ЩЗ). Лізосомно-вакуолярний апарат клітин ендокринних залоз завдяки динамічності та пластичності є зручним та інформативним предметом дослідження.

З позиції практичного значення та використання в клініці вельми цікавими є дослідження лізосомних протеолітичних ферментів [5]. Серед широкого набору протеолітичних ферментів лізосом особливо визначаються цистеїнові катепсіни, оскільки дослідження останніх років змусили по-новому подивитись на участь цих протеїназ у життєдіяльності клітини. Відповідно до новітніх наукових досліджень вважають, що цистеїнові протеїнази є не лише лізосомними медіаторами термінальної деградації протеїнів, а й беруть участь у деградації та ремоделюванні білків екстракелюлярного матриксу [6], відіграють суттєву роль при вікових змінах клітин організму [7], зачучені до регуляції імунної відповіді [8], апоптозу [9], метастазування та пухлинної інвазії [10].

Зміни в локалізації, процесінгу, експресії цистеїнових протеїназ у злоякісних пухлинах порівняно з нормальними та/або доброкісними тканинами все-бічно вивчаються.

З усіх лізосомних цистеїнових пептидгідролаз катепсин В є однією з найактивніших та найпоширеніших цистеїнових пептида тканин організму [11]. Як відомо, ізольовані з різних тканин ссавців катепсіни В не мають суттєвих структурних та функціональних відмінностей [12, 13].

Метою даної роботи було визначення рівня активності лізосомного цистеїнового катепсіну В у біологічних рідинах (плазмі крові, сечі) хворих із доброкісними (аденома, зоб Хашimoto та змішаний зоб, n = 17) та злоякісними (папілярна та фолікулярна карцинома, n = 19) пухлинами ЩЗ і дослідження фізико-хемічних особливостей катепсіну В у післяоперативному матеріалі.

Досліджували плазму крові, сечу та тканини пухлин ЩЗ (післяопераційний матеріал) хворих (віком 35–70 років). Біологічні рідини для дослідження отримували до операції. Контрольну групу складали значення показників рівнів активності катепсінів, визначені в плазмі крові та сечі донорів (n = 30).

Маніпуляції з післяопераційними тканинами пухлин проводили при температурі від 0 до +4° С. Гомогенізацію тканин виконували в буфері, що містив трис-HCl — 25 mM; pH 7,4; ЕДТО — 1 mM; NaCl — 0,15 M; тритон X-100 — 0,2 % у співвідношенні тканина:буфер 1:1,2 відповідно. Отримані екстракти фракціонували амонію сульфатом у діапазоні 30–80 % насичення. Діаліз проводили проти розчину 0,15 M NaCl або застосовували гель-фільтрацію на сефадексі G-25. Для подальшого виділення та очищення катепсінів В з пухлин ЩЗ проводили афінну хроматографію на колонці з конканавалін А-агарозою. Колонку (600 мм × 100 мм) врівноважували 0,1 M фосфатним буфером, що вміщував 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM MnCl<sub>2</sub>, 0,5 M NaCl, pH 6,0. Цим буфером вимивали білки, що не з'язалися з сорбентом. Елюючи білків, що біоспецифічно з'язалися з

конканаваліном А, проводили тим же буфером, що містив 10 %-вий метил-глюкозид.

Активність катепсину В у дослідних пробах встановлювали відносно субстрату N,α-бензоїл-D,L-аргінін-ρ-нітроаніліду (FluKa, Switzerland) і виражали в мкМ ρ-нітроаніліну за 1 хвилину на 1 мг білка [14]. Вміст загальної кількості білка визначали методом Бредфорд [15]. Статистично результати опрацьовували з використанням комп’ютерної програми Excel згідно з t-критерієм Стьюдента.

За даними клінічних досліджень активності цистеїнового катепсину В у плазмі крові хворих як із доброкісними, так і злоякісними пухлинами ЩЗ показано, що вірогідних змін активності даного фермента порівняно з контрольними величинами показників не відбувається. Відомо, що активність лізосомного катепсину В перебуває під контролем потужного інгібіторного апарату як внутріклітинної, так і позаклітинної природи.

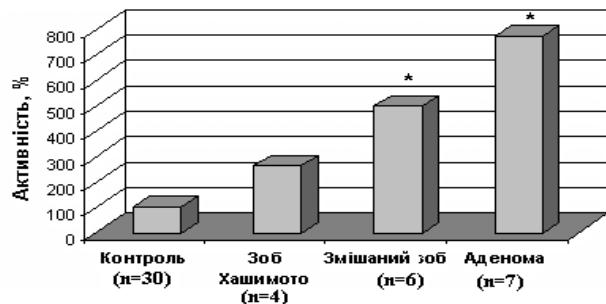


Рис. 1. Активність катепсину В у сечі хворих із доброкісними пухлинами ЩЗ ( $M \pm m$ ).

\* –  $p < 0,05$  порівняно з контролем

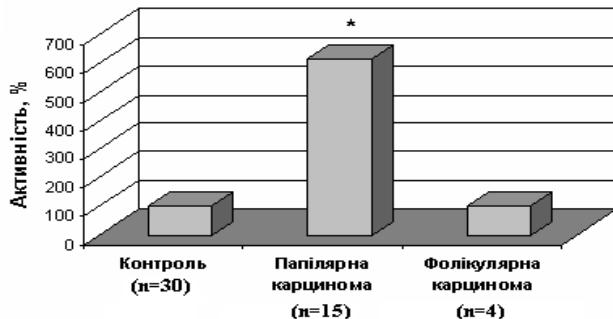


Рис. 2. Активність катепсину В у сечі хворих зі злоякісними пухлинами ЩЗ ( $M \pm m$ ).

\* –  $p < 0,05$  порівняно з контролем

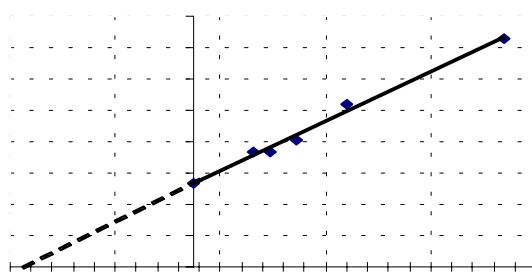


Рис. 3. Застосування зворотних координат Лайнуївера–Берка для визначення кінетичних характеристик катепсину В з фолікулярної карциноми ЩЗ

У сечі хворих із доброкісними пухлинами ЩЗ встановлені вірогідні зміни рівня активності катепсину В порівняно із контрольними значеннями показників. На рис. 1 показано, що в сечі хворих із доброкісними пухлинами (зоб Хашimoto, змішаний зоб та аденома ЩЗ) активність даного фермента підвищена у 2,6, 4,9 та 7,7 разу відповідно порівняно з контролем.

При злоякісних пухлинах ЩЗ у сечі хворих має місце зростання рівня активності катепсину В при папілярних карциномах, тоді як при фолікулярних карциномах рівень активності даного фермента не відрізняється від контрольних значень показників (рис. 2). Відомо, що виникнення і розвиток пухлини супроводжується змінами протеолітичної активності як самої пухлини, так і тканин організму пухлиноносія.

За нашими даними активність катепсину В у післяоператійному матеріалі злоякісних пухлин ЩЗ приблизно у 5 разів вище порівняно з величинами показників у доброкісних пухлинах [16]. Високий рівень активності катепсину в клітинах злоякісних пухлин ЩЗ можуть спричинювати такі фактори: підвищення синтезу катепсинів [3]; порушення регуляції активності катепсинів їх ендогенними інгібіторами [17]; зміни фізико-хеміческих властивостей цистеїнових пептидгідролаз у злоякісних клітинах ЩЗ. На користь останнього фактора свідчать результати проведених нами досліджень з вивчення фізико-хеміческих властивостей цистеїнових катепсинів В, виділених й очищених зі злоякісних пухлин (папілярної та фолікулярної карцином) ЩЗ. За допомогою схеми виділення та очистки отримано цистеїнові катепсини В з папілярної та фолікулярної карцином ЩЗ людини, очищені у 318 та 683 рази відповідно.

Згідно з отриманими результатами, молекулярні маси ферментів, виділених та очищених з папілярної та фолікулярної карцином ЩЗ, становили 29 кДа. Суттєві відмінності між досліджуваними ферментами встановлені при аналізі кінетичних залежностей. Показано, що катепсин В, виділений та очищений з папілярної карциноми, має класичну гіперболічну залежність швидкості реакції від концентрації субстрату; така залежність може бути представлена в координатах Лайнуївера–Берка (рис. 3), тоді як кінетична крива залежності швидкості реакції катепсину В, виділеного та очищено з фолікулярної карциноми ЩЗ, у координатах Міхаєліса–Ментен становила собою сигмоподібну криву. Така форма кінетичної кривої для катепсину В, виділеного та очищено з фолікулярної карциноми, може свідчити про відмінності в спорідненості ферментів до специфічних субстратів порівняно з ферментами, виділеними з папілярної карциноми.

При дослідженні кінетичних характеристик отриманих ферментів показано, що  $V_{max}$  для катепсинів В,

виділених та очищених з папілярної та фолікулярної карциномами  $\overline{\text{ЩЗ}}$ , дорівнює 54 та 82 мкмоль  $\rho\text{-NA}/\text{хв.мг}$  білка відповідно (див. рис. 3), а  $K_m$  для катепсину В з папілярної карциноми становить близько  $7,7 \cdot 10^{-5}$  М. Коєфіцієнт Хілла для катепсину В з фолікулярної карциноми  $\overline{\text{ЩЗ}}$  становить  $3,7 \cdot 10^{-5}$ . Слід зазначити, що сигмоподібна форма залежності при фолікулярній карциномі  $\overline{\text{ЩЗ}}$  може свідчити про підвищено чутливість ферментів до змін концентрації метаболітів, модуляторів активності та про можливість алостеричної регуляції даних пептидгідролаз за канцерогенезу  $\overline{\text{ЩЗ}}$ .

Таким чином, аналіз встановлених кінетичних характеристик цих ферментів демонструє, що цистейнові катепсини В різних типів злокісних пухлин  $\overline{\text{ЩЗ}}$  відрізняються не лише швидкістю реакції, а й механізмами взаємодії з субстратами. Визначені зміни активності лізосомного цистейнового катепсину в біологічних рідинах можуть бути об'єктивними показниками реакції організму на пухлинну інвазію і відображати порушення протеолізу в цілісному організмі при пухлинній трансформації  $\overline{\text{ЩЗ}}$ , а рівень активності досліджуваного ферmenta в сечі хворих може бути цінним додатковим клінічно інформативним показником перебігу хвороби.

### Література

1. Matrisian L.M., Sledge G.W., Mohla Jr., Mohla S. // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63. – P. 6105–6109.
2. Arora P., Ricks T.K., Trejo J. // *J. Cell Sci.* – 2007. – Vol. 120. – P. 921–928.
3. Shuja S., Murnane M.J. // *Int. J. Cancer.* – 1996. – Vol. 66. – P. 420–426.
4. Turner H.E., Harris A.L., Melmed S., John A.H. // *Endocr. Rev.* – 2003. – Vol. 24. – P. 600–632.
5. Bohley P., Seglen P.O. // *Experientia.* – 1992. – Vol. 48, № 2. – P. 151–157.
6. Turk B., Turk D., Turk V. // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2000. – Vol. 1477. – P. 98–111.
7. Cuervo A.M., Dice J.F. // *Frontiers in Bioscience.* – 1998. – Vol. 3. – P. 25–43.
8. Villadangos J.A., Bryant R.A., Deussing J. et al. // *Immunol. Rev.* – 1999. – Vol. 172. – P. 109–120.
9. Stoka V., Turk B., Turk V. // *IUBMB Life.* – 2005. – Vol. 57, № 4/5. – P. 347–353.
10. Jedeszko C., Sloane B.F. // *Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 385. – P. 1017–1027.
11. Riese R.J., Chapman H.A. // *Current Opinion in Immunology.* – 2000. – Vol. 12. – P. 107–113.
12. Greenbaum L., Froiton J. // *J. Biol. Chem.* – 1957. – Vol. 226, № 1. – P. 173–180.
13. Takahashi S., Murakami K., Miyake Y. // *J. Biochem.* – 1981 – Vol. 90. – P. 1677–1684.
14. Дисертація Чорної В.І. // Укр. біохім. журн. – 2001.
15. Bradford M.M. // *Anal. Biochem.* – 1976. – Vol. 72. – P. 248–254.
16. Хворостенко М.І., Лянина О.Л., Чорна В.І. та ін. // УРЖ. – 2005. – Т. XIII. вип. 3 – С. 429–432.
17. Dickinson D.P. // *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* – 2002. – Vol. 13, № 3. – P. 238–275.

Д.С. Мечев, Д.А. Лазар, Л.Ф. Живецька  
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

### Проблеми інтеграції системи післядипломної освіти радіологів України і Європи

### Problems of integration of post-graduate radiologists training in Ukraine and Europe

**Summary.** The problems of application of hybrid diagnostic systems in obtaining multimodality images in radio-diagnosis (PET-CT, PET-MRI) and radiation therapy (RT-PET, RT-CT) are featured. The state of post-graduate training of radiation therapists and nuclear medicine physicians in Ukraine is analyzed. The ways of improvement for promoting the possibility to train specialists in the field of modern multimodality systems integrated with radiology training in Europe are outlined.

**Key words:** radiation oncology, post-graduate training.

**Резюме.** Освіщені вопросы применения гибридных диагностических систем для получения мультимодальных изображений в лучевой диагностике (ПЭТ-КТ, ПЭТ-МРТ) и лучевой терапии (ЛТ-ПЭТ, ЛТ-КТ). Охарактеризовано состояние последипломного образования радиотерапевтов и ядерных медиков в Украине и намечены пути совершенствования для обеспечения возможности подготовки специалистов в области современных мультимодальных систем, интегрированной в систему образования радиологов Европы.

**Ключевые слова:** радиационные онкологи, последипломное образование.

**Ключові слова:** радіаційні онкологи, післядипломна освіта.

### I. Гібридні діагностичні системи

#### і отримання мульти modalних зображень

Нові мульти modalні системи отримання діагностичних зображень дозволяють одночасно отримувати анатомічну та молекулярну інформацію, що вимагає компетенції й акредитації як діагностичних радіологів, так і ядерних медиків.

Радіологія-діагностика (променева діагностика) і ядерна медицина є окремими медичними спеціальностями в Європі та Україні і мають як спільні, так і відмінні риси. Але високотехнологічні розробки ХХІ століття створюють перспективу все більш близької взаємодії цих спеціальностей. До речі, і променева терапія з можливістю КТ-планування лікування хворих на лінійних прискорювачах теж є прикладом необхідності тіснішої взаємодії двох різних спеціальностей (променевої терапії і радіології-діагностики).

У Європі за останні роки емісійні позитронні томографи (ПЕТ) стали доступними у багатьох великих діагностичних центрах. Позитронно-емісійні томографи та однофотонні комп'ютерні емісійні томографи (ОФЕКТ) використовують різні радіофармпрепаратори для отримання *in vivo* зображень, що відображають біохемію захворювання. Нині ПЕТ- та ОФЕКТ-сканери поєднуються з комп'ютерними томографами (КТ), які є цифровими радіологічними системами, і працюють як планувальні системи, до-

зволяючи отримувати зображення внутрішніх органів з великим просторовим та контрастним розрізненням. Комбінація ПЕТ чи ОФЕКТ з КТ є окремим підрозділом, що забезпечує кореляцію патології з наявністю аномальної метаболічної активності, дозволяє отримати поєднану інформацію щодо патологічного процесу з оптимальним зображенням. Результатом поєднання зображень є найкоректніші дані, отримані з гіbridних апаратів. Можливість КТ-інтеграції у ці системи використовується для чіткої й оптимальної кореляції з даними ПЕТ чи ОФЕКТ. На додаток, ПЕТ-КТ - або ОФЕКТ-КТ-системи можуть використовуватися для планування променевої та інтервенційної терапії. Такий прогрес в інтеграції систем зображення вже дійшов і до магнітного резонансу (МРТ).

Такі гіbridні системи з'являються вже і в Україні (ОФЕКТ-КТ, очікується ПЕТ-КТ), у зв'язку з чим потрібна чітка організаційна, навчальна, наукова, практична орієнтація в методологічній послідовності дій спеціалістів трьох самостійних радіологічних професій, що видно з такої таблиці:

#### *Варіанти отримання мультимодальних зображень у радіології за допомогою гіbridних систем*

Радіологічна спеціальність	Апаратура	Мульти-модальне зображення	Гіbridна система
1. Променева діагностика (за кордоном — радіологія-діагностика)	КТ, МРТ	Можливе	ОФЕКТ-КТ ПЕТ-КТ ПЕТ-МРТ
2. Радіонуклідна діагностика (за кордоном — ядерна медицина)	ОФЕКТ, ПЕТ	Можливе	ОФЕКТ-КТ ПЕТ-КТ ПЕТ-МРТ
3. Променева терапія (за кордоном — терапевтична радіологічна онкологія)	Лінійні прискорювачі (ЛП)	Для планування курсів радіотерапії	ЛП-КТ ЛП-ПЕТ

## II. Галузі застосування

### мультимодальних систем

#### Онкологічні захворювання (зокрема нейроонкологічні)

1. Стадіювання та рестадіювання первинних, залишкових і рецидивних пухлин. Діагностика ПЕТ-КТ, ОФЕКТ-КТ і, нарешті ПЕТ/ОФЕКТ-КТ є інтегрованою діагностичною процедурою з дуже корисними якостями для визначення пухлинної поширеності, що застосовуються лікарем, який розуміє і пройшов навчання в галузі методології зображень, пухлинної біології, лікувальних схем та функціональних змін, викликаних різноманітними терапевтичними процедурами.

2. Терапевтичний моніторинг та оцінка індивідуальних ризиків: оцінка відповіді є головним індикатором мультимодальних зображень. У даний час це в основному використовується для прогнозування, проте в майбутньому таку оцінку буде впроваджено для на-

гляду за пацієнтом, що включатиме індивідуальну оцінку.

3. Інтервенційне зображення: підтвердження доопераційної локалізації пухлинного росту може дуже допомогти інтервенційним радіологам та хірургам, які надалі допомагатимуть інтраопераційним пробами для встановлення пухлинного росту. Біопсії мають проводитися за допомогою цих комбінованих систем зображення, які можуть визначати і локалізувати частинки пухлин з найбільшою щільністю проліферативних клітин. Цей метод підтверджений радіаційними онкологами з встановленням об'єму біологічної мішені.

#### Неврологічні захворювання

1. Діагностика і нагляд за деменцією: з розвитком нових методів лікування стає надзвичайно важливою ідентифікація параметрів об'ективної відповіді. Гіbridні зображення головного мозку мають великий потенціал у цьому випадку.

2. Діагностика, стадіювання та оцінка відповіді на лікування при хворобі Паркінсона та інших нейродегенеративних розладах: дослідження неврологічного статусу та рецепторних механізмів дозволяють підтверджувати діагностику, стадію захворювання та оцінювати ефект лікування.

#### Кардіоваскулярні захворювання

1. Діагностика захворювань коронарних артерій: головною перевагою інтегрованих можливостей діагностування цих захворювань є додаткова чутливість ПЕТ або ОФЕКТ, чи КТ-ангіографії. За допомогою інтегрованих ПЕТ/ОФЕКТ — КТ-систем обмеження обох технік можна подолати, що сприятиме поліпшенню діагностичних можливостей.

2. Моніторинг захворювань коронарних артерій: не всі стенози коронарних артерій мають обмеження кровотоку, і ПЕТ - або ОФЕКТ-стрес-перфузії поєднані з анатомічними КТ-зображеннями, забезпечують функціональну інформацію гемодинамічних параметрів таких стенозів. Таким чином, це дозволяє впровадити більш чіткий відбір пацієнтів, які матимуть користь від реваскуляризації. Магнітнорезонансна терапія підтверджує свою користь для оцінки шлуночкової функції, міокардальної перфузії і т. ін. Наступні розробки мають за мету скомбінувати МРТ з ПЕТ в одну ПЕТ/МРТ-установку.

#### Інші захворювання

Мультимодальні зображення також розглядаються на перспективну діагностику інфекційних захворювань та запалень.

## III. Стан післядипломної освіти радіотерапевтів і ядерних медиків в Україні

Як відомо, протягом останніх років формат інтернатури з радіології постійно змінювався: 1 рік роздільно для діагностів і променевих терапевтів, 2 роки і, нарешті, 1,5 року — загальна (поєднана) радіологія.

Виходячи з останнього терміну навчання (1,5 року) і згідно з навчальними програмами, променевій терапії відведено 2 місяці навчання, радіонуклідній діагностиці з радіонуклідною терапією — 1 місяць. Це явно мало, якщо порівнювати зі світовими стандартами навчання (менше в 4–6 разів). Тому 4-місячна спеціалізація променевих терапевтів і також радіонуклідних діагностів на сьогодні залишається найбільш важовою частиною підготовки майбутніх фахівців з цих спеціальностей. Але за кордоном курси спеціалізації не проводяться (за винятком Росії і Білорусії); таким чином про які засади Болонського процесу в Україні можна говорити, якщо навіть організаційно наші формати навчання радіологів не збігаються? В Україні променевої терапії післядипломно навчають 6 місяців (2 — в інтернатурі і 4 — впродовж спеціалізації), а радіонуклідної діагностики і терапії — 5 місяців (1 в інтернатурі і 4 — спеціалізації). Як можна 4–6-річну програму навчання з діагностичної радіології, яка рекомендується Європейською хартиєю, виконати за 5 місяців для УЗ-спеціалістів, 12 — для рентгенологів і 5 місяців для ядерних медиків?

Міністерство охорони здоров'я України наприкінці минулого року нарешті видало і розповсюдило проект для обговорення бальної системи безперервної медичної освіти (БМО) лікарів України. Переход на таку систему між атестаційними циклами АРУ запропонувало ще в 2001 році, ґрунтуючись на досвіді розвинутих країн світу. Ми цілком підтримуємо цей крок, як один із видів заочного навчання і підвищення кваліфікації лікарів взагалі і радіологів (діагностів і терапевтів) конкретно.

Необхідність постійної самоосвіти радіологів у вигляді організації і участі в конференціях (з'їздах, семінарах, майстер-класах і т. ін.), друкування публікацій, виступів з доповідями, підвищення кваліфікації на курсах ТУ, стажування на «робочих місцях», обміну досвідом практичних навичок та інших форм бальної системи має значно підвищити рівень професійної освіти українських радіологів і тримати їх у відповідному «тонусі» щодо збагачення знань і досвіду. Але і тут виникає багато питань, основне з яких — чи не перетвориться цей дійсно корисний крок на звичайну формальність?

Нарешті, при врахуванні мети даної роботи, важливості сучасного підходу до використання мультимодальних (гібридних) систем у променевій терапії і ядерній медицині (лінійні прискорювачі-КТ, ОФЕКТ-КТ, РЕТ-КТ, РЕТ-МРТ та ін.), постає питання: як готувати такого мультимодального спеціаліста? В цьому плані бажано, щоб один спеціаліст мав достатньо знань для тлумачення образів ОФЕКТ і КТ, а один променевий терапевт міг проводити планування курсів радіотерапії за допомогою КТ. Цього можна досягти тільки такими способами: променевий терапевт навчається 6 місяців (інтернатура і

спеціалізація) плюс 6 місяців на спеціалізації з рентгенології, плюс 1,5 міс. на курсах ТУ з КТ (загалом 13,5 міс.), а радіонуклідний діагност — 5 місяців (інтернатура і спеціалізація) плюс 6 місяців — спеціалізація з рентгенології, плюс 1,5 міс. на курсах ТУ з КТ (чи МРТ) (загалом — 12,5 міс.).

#### IV. Найнагальніші питання інтеграції систем освіти радіологів України і Європи (дискусія)

Наприкінці даної роботи ми хотіли би підсумувати найбільш нагальні питання розвитку освіти радіологів взагалі і запросити взяти участь у дискусії на сторінках УРЖ та інших наших фахових видань з таких проблем:

як позбутися тих суперечностей, що виникають при підготовці діагностичних і терапевтичних радіологів України і країн Західної Європи, які проводять процес освіти згідно із зasadами Болонського процесу (термін навчання в інтернатурі, відсутність спеціалізацій та спеціальності «ультразвукова діагностика», розробка єдиного підходу до навчання на мультимодальних системах тощо);

як позбутися тих суперечностей, що виникають при продовженні (безперервній) медичній освіті радіологів України і країн Західної Європи (неформальне впровадження системи кредитних балів, форм заочної освіти, користь дистанційної освіти, необхідність у тестуванні спеціалістів після проходження курсів ПАЦ 1 раз в 5 років тощо);

як, виходячи з економічного стану нашої країни, збільшити терміни навчання в інтернатурі, враховуючи досвід розвинутих країн світу і зробити таку підготовку роздільно — діагностика, терапія, ядерна медицина;

як організувати підготовку спеціаліста, який міг би працювати на гібридних системах, тлумачити мультимодальні образи і проводити відповідне планування курсів променевої терапії; чи можна реалізувати пропозицію, висловлену в даній роботі;

чому зараза легідь ніхто не дбає про підготовку спеціалістів нових лікарських професій — радіохіміків і радіофармакологів для роботи на позитронних томографах, які разом з КТ діятимуть в Україні вже наступного року;

і головне: які конкретні теоретичні і практичні пропозиції виникають у фахівців нашої країни відносно поступового наближення системи до-, післядипломної і безперервної медичної освіти в Україні до загального формату освіти радіологів Західної Європи.

О.А. Міхановський, О.В. Слободянюк,  
І.М. Кругова, О.В. Казмірук  
ДУ Інститут медичної радіології  
ім. С.П. Григор'єва АМН України,  
Харківська медична академія післядипломної  
освіти

## Нові підходи до комбінованого лікування хворих на рак тіла матки The combined treatment of patients with uterine cancer with preoperative radiochemotherapy

**Summary.** This study is devoted to actual problems of treatment of patients with endometrial cancer, applying the radiomodification with 5-FU of preoperative course of radiotherapy.

There were analyzed the results of combined treatment of patients with uterine cancer, applying the radiomodification with 5-FU of preoperative course of radiotherapy.

The results of this study testify that application of preoperative course of external beam radiotherapy in dosage of 30 Gr with radiomodification with 5-FU lead to increase of relapse-free survival of patients in 14,2 % and 3-years overall survival in 12,2 % in comparison to control group.

**Key words:** endometrial cancer, radiomodification, 5-FU, radiotherapy.

**Резюме.** Робота посвящена вопросам лечения больных раком тела матки (РТМ) с использованием радиомодификации 5-фторурацилом (5-Fu) предоперационного курса лучевой терапии (ЛТ).

Был проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов комбинированного лечения больных РТМ с радиомодификацией 5-Fu предоперационного курса ЛТ.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что применение предоперационного курса ДГТ СОД 30 Гр с радиомодификацией 5-Fu приводит к увеличению длительности безрецидивного периода на 14,2 % и увеличению продолжительности 3-летней выживаемости на 12,2 %, по сравнению с контрольной группой.

**Ключевые слова:** рак тела матки, радиомодификация, 5-фторурацикл, лучевая терапия.

**Ключові слова:** рак тіла матки, радіомодифікація, 5-фторурацикл, променева терапія.

Нині в Україні захворюваність на рак тіла матки (РТМ) складає 26,4 на 100 тис. населення за даними 2005 року [1]. Понад 80 % хворих на РТМ піддають комбінованому методу лікування, яке включає хірургічне втручання і променеву терапію (ПТ). Проте за останнє десятиріччя показник 5-річної виживаності хворих з цією патологією істотно не змінився. За даними різних авторів, для всіх стадій РТМ 5-річна виживаність складає 52,5 % [2].

Проведені раніше дослідження показали, що виникнення рецидивів і метастазів, як правило, зумовлено дисемінацією пухлинних клітин (ПК) під час хірургічного лікування, а також відносною радіорезистентністю аденокарцином ендометрія. У зв'язку з цим виникає необхідність у розробці нових способів лікування, які направлені як на поліпшення абластики хірургічних втручань, так і на підвищення радіочутливості аденокарцином ендометрія. Серед них радіомодифікація 5-фторурациклом (5-Fu) передопераційного курсу променової терапії [3].

Відомо, що хіміопрепарати підсилюють променеве ушкодження ПК за рахунок порушення механізму

репарації ДНК, синхронізації вступу ПК до фази клітинного циклу, зменшення числа ПК, що перебувають у фазі спокою, а також здатності девіталізувати резистентні до опромінювання ПК, які перебувають у гіпоксії. Використання передопераційного хіміопроменевого лікування знижує ризик інтраопераційної дисемінації ПК. Втім у літературі недостатньо спеціальних робіт, присвячених дослідженням радіомодифікації променової терапії РТМ.

Мета дослідження — провести аналіз безпосередніх і найближчих результатів комбінованого лікування хворих на РТМ з радіомодифікацією 5-фторурациклом передопераційного курсу ПТ. Представлені матеріали, отримані при обстеженні 290 хворих на РТМ Т1b-2aN0M0 віком 42–74 роки, яким проводили комбіноване лікування.

Досліджувану групу склали 187 хворих на РТМ Т1b-2aN0M0, пролікованих комбінованим методом із проведенням передопераційного курсу дистанційної гамма-терапії (ДГТ) на ділянку таза. Залежно від схеми проведеного лікування хворі даної групи були розподілені на 4 групи: I група — 67 хворих без радіомодифікації передопераційного курсу ДГТ сумарною осередковою дозою (СОД) 20 Гр; II — 30 хворих із радіомодифікацією 5-Fu (СД — 2,5 г) передопераційного курсу ДГТ СОД 20 Гр; III — 60 хворих без радіомодифікації передопераційного курсу ДГТ СОД 30 Гр; IV — 30 хворих із радіомодифікацією 5-Fu (СД — 3,75 г) передопераційного курсу ДГТ СОД 30 Гр; V (контрольну) групу склали 103 хворі на РТМ Т1b-2aN0M0, проліковані традиційним комбінованим методом (операція з подальшим курсом ПТ до СОД 40–46 Гр).

Розподіл хворих на РТМ залежно від стадії захворювання та гістологічної структури пухлини наведено в табл. 1 та 2.

З метою радіомодифікації передопераційного курсу ДГТ хворим на РТМ досліджуваної групи (II і IV) за 30 хв до початку кожного сеансу ПТ внутрівенно вводили розчин 5-Fu в разовій дозі 250 мг. Пацієнткам досліджуваної групи передопераційний курс ДГТ здійснювали на апараті РОКУС-АМ у режимі класичного фракціонування на ділянку малого таза й шляхи регіонарного метастазування СОД на точки А/В — 20 або 30 Гр. Опромінювання проводили щодня (5 разів на тиждень), разова осередкова доза (РОД) становила 2 Гр. Післяопераційний курс ДГТ тривав за 10–12 діб після операції до досягнення СОД на точки А/В — 40–45 Гр.

Хворим контрольної групи післяопераційний курс ДГТ також проводили на апараті РОКУС-АМ на зону малого таза й шляхи регіонарного метастазування в режимі класичного дрібного фракціонування (РОД — 2 Гр) щодня СОД на точки А/В — 40–46 Гр.

Хворим на РТМ Т2aN0M0 усіх груп додатково проводили опромінювання піхвового рубця на апараті АГАТ-В шляхом підведення системи овойдів. РОД складала 3,5 Гр, СОД — 21 Гр за 6 фракцій.

Пациєнток із T1b-cN0M0 піддавали оперативно-му втручанню в об'ємі екстирпації матки з придатками. Розширену екстирпацію матки з придатками за методом Бохмана виконували хворим на РТМ з T2aN0M0. Будь-яких технічних ускладнень при виконанні операцій, пов'язаних із проведеним перед-операційного курсу ДГТ, не спостерігалося. В деяких випадках у пацієнток досліджуваної групи відзначали підвищенну кровоточивість і набряк тканин.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою пакета програм "Statistica" (для визначення достовірності отриманих даних використо-

вували точний метод Фішера, t-критерій Стьюдента).

Аналіз ефективності традиційного комбінованого лікування хворих на РТМ (V група) показав, що частота рецидивів і метастазів складає  $17,5 \pm 3,7\%$ , безрецидивна 3-річна виживаність —  $82,5 \pm 3,7\%$ , загальна 3-річна виживаність —  $84,5 \pm 3,6\%$  (табл. 3).

Рецидиви і метастази виникали найчастіше протягом першого року після закінчення лікування, рідше протягом другого і украй рідко на 3-му році.

Порівняльний аналіз ефективності комбінованого лікування РТМ залежно від стадії захворювання

Таблиця 1

*Розподіл хворих на РТМ в залежності від стадії захворювання*

Стадія захворювання	Група хворих									
	досліджувана								контрольна	
	I		II		III		IV		V	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
T1bN0M0	40	$59,7 \pm 5,9$	20	$66,7 \pm 8,6$	37	$61,7 \pm 6,3$	17	$56,7 \pm 9,0$	49	$47,6 \pm 4,9$
T1cN0M0	6	$9,0 \pm 3,5$	1	$3,3 \pm 3,3$	5	$8,3 \pm 3,6$	1	$3,3 \pm 3,3$	14	$13,6 \pm 3,4$
T2aN0M0	21	$31,3 \pm 5,7$	9	$30,0 \pm 8,4$	18	$30,0 \pm 5,9$	12	$40,0 \pm 8,9$	40	$38,8 \pm 4,8$
Разом	67	100,0	30	100,0	60	100,0	30	100,0	103	100,0

Таблиця 2

*Розподіл хворих на РТМ залежно від гістологічної структури пухлини*

Гістологічна структура пухлини	Група хворих									
	досліджувана								контрольна	
	I		II		III		IV		V	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Високодифер. аденокарцинома	13	$19,4 \pm 4,8$	5	$16,6 \pm 6,8$	9	$15,0 \pm 4,6$	5	$16,6 \pm 6,8$	13	$12,6 \pm 3,3$
Помірнодифер. аденокарцинома	29	$43,3 \pm 6,0$	17	$56,7 \pm 9,0$	30	$50,0 \pm 6,4$	15	$50,0 \pm 9,1$	64	$62,1 \pm 4,8$
Низькодифер. аденокарцинома	18	$26,9 \pm 5,4$	4	$13,3 \pm 6,2$	17	$28,3 \pm 5,8$	6	$20,0 \pm 7,3$	26	$25,3 \pm 4,3$
Світлоклітинна аденокарцинома	4	$5,9 \pm 2,9$	2	$6,7 \pm 4,6$	1	$1,7 \pm 1,7$	—	—	—	—
Аденоакантома	3	$4,5 \pm 2,5$	2	$6,7 \pm 4,6$	3	$5,0 \pm 2,8$	2	$6,7 \pm 4,6$	—	—
Недиференційов. аденокарцинома	—	—	—	—	—	—	2	$6,7 \pm 4,6$	—	—
Разом	67	100,0	30	100,0	60	100,0	30	100,0	103	100,0

Таблиця 3

*Результати комбінованого лікування хворих на РТМ з радіомодифікацією 5-Fu передопераційного курсу ДГТ і без неї*

Група хворих	Кількість хворих	Рецидиви та метастази		Виживаність			
				безрецидивна		трирічна	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	67	8	$11,9 \pm 3,9$	59	$88,1 \pm 3,9$	61	$91,0 \pm 3,5$
II	30	2	$6,7 \pm 4,6$	28	$93,3 \pm 4,6$	29	$96,7 \pm 3,3^{**}$
III	60	6	$10,0 \pm 3,9$	54	$90,0 \pm 3,9$	57	$95,0 \pm 2,8^{***}$
IV	30	1	$3,3 \pm 3,3^*$	29	$96,7 \pm 3,3^*$	29	$96,7 \pm 3,3^*$
V	103	18	$17,5 \pm 3,7$	85	$82,5 \pm 3,7$	87	$84,5 \pm 3,6$

Примітка. Відмінності вірогідні відносно даного показника між контрольною групою і групою: \* — з радіомодифікацією перед-операційного курсу ДГТ СОД 30 Гр,  $p = 0,05$ , ТМФ; \*\* — з радіомодифікацією передопераційного курсу ДГТ СОД 20 Гр,  $p < 0,05$ , ТМФ; \*\*\* — без радіомодифікації передопераційного курсу ДГТ СОД 30 Гр,  $p = 0,04$ , ТМФ.

Таблиця 4

*Променеві реакції у хворих на РТМ, лікованих комбінованим методом з радіомодифікацією 5-Fu передопераційного курсу ДГТ і без нього*

Променева реакція	Група хворих									
	I (n = 67)		II (n = 30)		III (n = 60)		IV (n = 30)		V (n = 81)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Променевий цистит	15	22,4 ± 5,1	6	20,0 ± 7,3	13	21,7 ± 5,3	7	23,3 ± 7,7	19	23,5 ± 4,7
Блювання	6	8,5 ± 3,4	6	20,0 ± 7,3	4	6,7 ± 3,2	5	16,7 ± 6,8	7	8,6 ± 3,1
Променевий ентероколоїт	7	10,4 ± 3,7	3	10,0 ± 5,5	14	23,3 ± 5,5	11	36,7 ± 8,8	28	34,6 ± 5,3
Лейкопенія	4	5,9 ± 2,9	4	13,3 ± 6,2	6	10,0 ± 3,9	4	13,3 ± 6,2	8	9,9 ± 3,3

показав, що рецидиви і метастази вірогідно частіше виникають у хворих на РТМ T2aN0M0 ( $\rho < 0,01$ ).

У хворих з низькодиференційованою аденокарциномою ендометрія рецидиви і метастази ( $28,2 \pm 5,3\%$ ) виникають вірогідно частіше ( $\rho < 0,01$ , ТМФ), порівняно з хворими на високо- (2,2 %) і помірнодиференційовану аденокарциному ( $9,0 \pm 2,3\%$ ).

Аналіз частоти розвитку рецидивів та метастазів РТМ залежно від їх локалізації показав, що найчастіше рецидиви виникали на піхвовому рубці — 6,9 %, метастази у піхві — 4,5 %, в лімфатичних вузлах — 5,0 %.

Порівняння ефективності проведеного лікування РТМ показало, що у хворих IV групи частота рецидивів і метастазів вірогідно менше (3,3 %), а безрецидивна виживаність вірогідно більше ( $96,7 \pm 3,3\%$ ) ( $\rho = 0,05$ , ТМФ), в порівнянні з пацієнтками контрольної групи ( $17,5 \pm 3,7\%$  і  $82,5 \pm 3,7\%$  відповідно). Аналіз 3-річної загальної виживаності показав, що вона вірогідно вище ( $\rho < 0,05$ , ТМФ) у хворих на РТМ II, III, IV груп в порівнянні з хворими, контрольної групи ( $84,5 \pm 3,6\%$ ).

Частота променевих реакцій, що мали місце, у хворих на РТМ з радіомодифікацією 5-Fu передопераційного курсу ДГТ 30 ГР, вірогідно не відрізнялася від даного показника у хворих контрольної та інших досліджуваних груп. У всіх хворих спостерігався помірний ступінь їх вираженості, що не впливало негативно на проведення спеціального лікування (табл. 4).

Таким чином, застосування радіомодифікації 5-Fu передопераційного курсу ДГТ СОД 30 ГР вірогідно ( $\rho < 0,05$ ) знижує кількість рецидивів і метастазів та підвищує безрецидивну виживаність хворих на РТМ T1b-2aN0M0 на 14,2 % в порівнянні з контрольною групою. Проведене дослідження сприяє обґрутуванню доцільності широкого застосування розробленої методики радіомодифікації 5-Fu передопераційного курсу ДГТ СОД 30 ГР при лікуванні хворих на РТМ I-II стадій, що дає можливість підвищити його ефективність.

### Література

- Федоренко З.П., Гулак Л.О. та ін. Бюлєтень Національного канцер-реєстру України. — К.: 2002. — С.37.

- Чиссов В.И., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2002. — С.264.
- Якимова Т.П., Міхановський О.А., Слободянюк О.В. та ін. // УРЖ. — 2007. — Т. XV, вып. 2. — С. 211—214.

М.М. Мриглоцький, Б.Т. Білинський,  
Л.І. Петрух, В.А. Дукач, А.І. Кравець  
Львівський Національний медичний університет  
ім. Данила Галицького,  
Львівський державний онкологічний  
регіональний лікувально-діагностичний центр

### Лікування рецидивів злоякісних новоутворів шкіри голови та їх місцевих ускладнень

### Treatment of relapses of head skin tumors and their local lesions

**Summary.** Cryogenic method of treatment of skin malignancy of the head after radiation therapy (RT) appeared to be more effective than RT and surgery. Administration of Flumexide at local reactions occurring in the patients with relapses of skin malignancy after RT considerably improved healing of the wounds resistant to the traditional therapy.

**Key words:** malignancy of the head skin, radiation therapy, surgery, cryosurgery.

**Резюме.** Криогенный метод лечения злокачественных новообразований кожи (ЗНК) головы после лучевой терапии (ЛТ) оказался более эффективным, чем ЛТ и хирургия. Применение флумексида при местных реакциях, возникающих у больных с рецидивами ЗНК головы после ЛТ, значительно улучшает заживление ран, резистентных к традиционной лекарственной терапии.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования кожи головы, лучевая терапия, хирургия, криохирургия.

**Ключові слова:** злоякісні новоутвори шкіри голови, променева терапія, хірургія, кріохірургія.

**Рецидиви злоякісних новоутворів шкіри (ЗНШ) голови, які розвиваються після різних методів лікування, заслуговують особливої уваги.**

Загальноприйнятим принципом тактики їх лікування є зміна попереднього методу терапії. Тому вибір методу лікування, а також розробка адекватних методик є актуальною проблемою. Один з можливих методів — застосування холодового впливу — кріохірургія.

Суттєвою проблемою є місцеві ускладнення (рані) рецидивів ЗНШ голови після лікування променевим, хірургічним та кріохірургічним методами, що мають

тенденцію до тривалого загоювання. Питання їх медикаментозного лікування на сьогодні залишається не вирішеним. При цьому індивідуальні відмінності, різний загальний стан організму хворих, похилий вік, супутні захворювання та локалізація рецидиву пухлини зумовлюють наявність великої кількості індивідуальних комбінацій чинників, що впливають на перебіг загоювання ран.

Важливим напрямком, який дозволяє підвищити ефективність лікування ран, які виникли при повторному лікуванні рецидивів, є впровадження у клінічну практику нових медикаментозних препаратів вітчизняного виробництва, що активно впливають на фази ранового процесу (зокрема, нового препарату «Флумексид») [1].

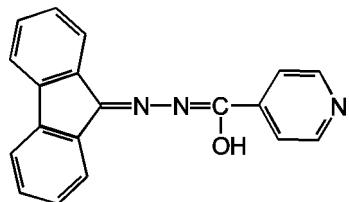
Таким чином, дослідження місця кріохірургічного методу при лікуванні рецидивів ЗНШ голови та розробка схем медикаментозного лікування ран, які виникли після повторного лікування рецидивів променевим, хірургічним та кріохірургічним методами, є перспективним, актуальним та необхідним, що стало підґрунтам для вибору мети нашого дослідження.

Нами представлені результати 10-річного спостереження 87 хворих з рецидивами ЗНШ голови після променевого лікування. З них у 58 осіб — 66,67 % була I стадія (T1N0M0), у 29 — 33,37 % II (T2N0M0). Морфологічно верифіковано рак шкіри: у 75 пацієнтів (86,2 %) — базальноклітинний, у 12 (13,8 %) — плоскоклітинний. Розподіл за статтю був такий — чоловіків 31 (35,63 %), жінок 56 (64,37 %) (рис. 1). Всім їм було проведено клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження.

Місцеві ускладнення при повторному лікуванні рецидивів ЗНШ голови після променової терапії (ПТ) різними методами виникли у 23 осіб, яким було застосовано та апробовано схему медикаментозної терапії, що передбачала послідовне застосування флумексиду та лікарських засобів з різною фармакологічною дією у рідких і м'яких формах відповідно до фаз ранового процесу.

Флумексид (Flumexidum), виробник ЗАТ «Київський вітамінний завод», застосовували у вигляді суспензії: флуоренізу — 2,00 г; димексиду — 30,00 г; води очищеної — до 100,00 мл.

Хемічна формула субстанції флуоренізу:



Фармакологічна дія флумексиду проявляється особливими фізико-хімічними властивостями діючих інгредієнтів флуоренізу та димексиду і закономірностями зв'язку між структурою і механізмами та активністю дії [2–4]:

наявністю у молекулі флуоренізу важливих активних центрів; флуоренового і піридинового ядер, а також кетогрупи, здатної до енолізації і водночас донора водню для утворення водневих зв'язків;

можливістю взаємодії молекули флуоренізу з протеїнами клітини внаслідок її електронно-просторової структури;

високими поляризованістю молекул флуоренізу (для кето- та енольної форм) та дипольними моментами інгредієнтів флумексиду (флуоренізу, димексиду та води);

здатністю молекули флуоренізу до сольватації з молекулами димексиду та води за допомогою міжмолекулярних сил взаємодії, водневих, Ван-дер-Ваальсових і електронно-донорських акцепторних зв'язків та утворення аддукту [флуоренізид-димексид-вода], який забезпечує проникнення діючих речовин крізь шкіру і загоєння ран, нормалізує обмінні процеси, відновлює мікроциркуляцію, стабілізує клітинні мембрани, прискорює регенерацію тканин; високими адсорбційною здатністю флуоренізу сприяти очищенню поверхні рані від некротичних мас; та здатністю його до рекомбінації вільних органічних радикалів забезпечення антирадикальної і антиоксидантної дії.

Флумексид застосовували у вигляді аплікацій на рану 1 раз на добу (вранці) протягом 3 днів у Г фазі. При моніторингу ран і позитивних клінічних проявах (зменшення перифокального запалення навколо рані та у ній) здійснювали перехід до наступних етапів лікування медикаментозними препаратами різних фармакологічних груп, які відповідали таким вимогам, як

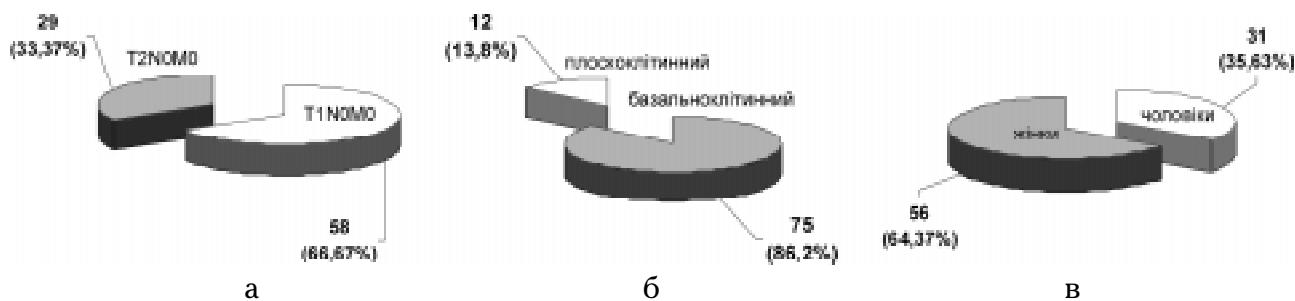


Рис.1. Розподіл хворих з рецидивами ЗНШ голови: а — за стадією; б — морфологією; в — статтю

профілактика вторинного інфікування рані, помірна підсушувальна дія, нормалізація обмінних процесів завдяки відновленню мікроциркуляції, стимуляція репаративних процесів у рані, надійний захист від дії негативних чинників.

З метою порівняння безпосередніх та віддалених результатів наступного лікування рецидивів ЗНІШ, які виникли після променевої терапії, усіх хворих, було розподілено на 3 підгрупи залежно від застосованого методу: 1а підгрупа — 28 пацієнтів, наступним ме-

тодом лікування була променева терапія; 1б підгрупа — 19 пацієнтів — хірургія, 1с підгрупа — 40 пацієнтів — кріохірургічний метод.

До 1а підгрупи увійшли 10 чоловіків (35,71 %) та 18 жінок (64,29 %), у яких рецидив виник після променевого лікування (блізькофокусної рентгенотерапії). Середній вік осіб цієї групи складав 70 років. У 18 хворих була I стадія (T1N0M0 — 64,28 %), в 10 — II (T2N0M0 — 35,72 %).

Таблиця 1

*Динаміка зміни площі рані у хворих 1а підгрупи з місцевими ускладненнями*

Локалізація	Кількість хворих	Розмір рані, $\text{мм}^2$				$M \pm m$	Зміна площі рані за добу, %
		до лікування	1 день	3 день	5 день		
Hic	1	1,968	1,913	1,757	1,711	$1,8373 \pm 0,1033$	2,61
Вушна раковина	1	2,40	2,036	2,224	2,03	$2,1725 \pm 0,1395$	3,08
Волосиста частина голови	2	3,061	2,95	2,705	2,44	$2,789 \pm 0,2761$	4,06
		1,478	1,407	1,267	1,108	$1,315 \pm 0,1635$	5,0
Обличчя	3	1,576	1,503	1,348	1,102	$1,3823 \pm 0,2096$	6,02
		2,562	2,434	2,158	1,76	$2,2285 \pm 0,3549$	6,26
		1,415	1,348	1,205	0,98	$1,237 \pm 0,1924$	6,15
Скроня	2	2,635	2,503	2,208	1,877	$2,3058 \pm 0,3369$	5,75
		1,83	1,751	1,574	1,372	$1,6318 \pm 0,2036$	5,0
Привушна ділянка	1	2,250	2,198	2,077	1,81	$2,0838 \pm 0,1964$	3,91
Середнє значення							4,78

Таблиця 2

*Динаміка зміни площі рані у хворих 1б підгрупи з місцевими ускладненнями*

Локалізація	Кількість хворих	Розмір рані, $\text{мм}^2$				$M \pm m$	Зміна площі рані за добу, %
		до лікування	1 день	3 день	5 день		
Hic	1	1,775	1,734	1,637	1,487	$1,6583 \pm 0,0963$	3,26
Вушна раковина	1	2,150	2,094	1,964	1,758	$1,9915 \pm 0,1305$	3,65
Волосиста частина голови	1	2,232	1,841	1,763	1,657	$1,8733 \pm 0,2508$	5,15
Обличчя	1	2,33	2,166	1,817	1,525	$1,9595 \pm 0,3601$	6,91
Скроня	1	2,493	2,323	1,957	1,637	$2,1025 \pm 0,3825$	6,87
Середнє значення							5,17

Таблиця 3

*Динаміка зміни площі рані у хворих 1с підгрупи з місцевими ускладненнями*

Локалізація	Кількість хворих	Розмір рані, $\text{мм}^2$				$M \pm m$	Зміна площі рані за добу, %
		до лікування	1 день	3 день	5 день		
Hic	1	2,125	2,031	1,816	1,515	$1,8718 \pm 0,2707$	5,74
Вушна раковина	1	2,145	2,051	1,835	1,582	$1,9033 \pm 0,2504$	5,25
Волосиста частина голови	1	2,038	1,944	1,725	1,464	$1,7928 \pm 0,2554$	5,63
Обличчя	3	2,86	2,685	2,273	1,83	$2,412 \pm 0,4594$	7,2
		2,938	2,735	2,325	2,04	$2,5095 \pm 0,4037$	6,11
		1,753	1,648	1,207	1,158	$1,4315 \pm 0,3116$	6,79
Скроня	1	2,218	2,094	1,824	1,457	$1,8983 \pm 0,3370$	6,86
Привушна ділянка	1	1,354	1,303	1,190	1,02	$1,2168 \pm 0,1479$	4,93
Середнє значення							6,06

До 1<sup>а</sup> підгрупи ввійшло 6 чоловіків (31,58 %) та 13 жінок (68,42 %), середнім віком 64 роки. У 12 хворих була I стадія (T1N0M0 — 63,16 %), у 7 — II стадія (T2N0M0 — 36,84 %).

У 1<sup>с</sup> підгрупі було 15 (37,5 %) чоловіків і 25 (62,5 %) жінок. Іх середній вік складав 73 роки. У 28 осіб була I стадія (T1N0M0 — 70 %), у 12 — II (T2N0M0 — 30 %).

При аналізі результатів 10-річного спостереження за пацієнтами з рецидивами ЗНШ голови, повторно лікованими променевим, хірургічним та кріохірургічним методами, істотно кращі результати отримано при застосуванні кріохіургії. Так, після ПТ рецидиви виникли у 25 %, після хірургічного лікування — 21,05 %, кріохіургії — у 15 % хворих (рис. 2).



Рис. 2. Результати 10-річного спостереження за хворими з рецидивами ЗНШ голови після ПТ, лікованими повторно променевим, хірургічним та кріохірургічним методами

Особливого значення при комплексній медикаментозній терапії у хворих з місцевими ускладненнями рецидивів ЗНШ голови після різних методів лікування надавали аналізу даних планіметрії, що дозволяло проводити оцінку ефективності загоєння рані за оцінкою зменшення площині рані за одиницю часу відповідно до формули, %

$$\Delta S = \frac{(S - S_i)}{S \cdot t} \cdot 100,$$

де  $S$  — площа рані при першому вимірюванні;

$S_i$  — при другому вимірюванні;

$t$  — термін між вимірюваннями.

Зміну площині поверхні рані за добу визначали у відсотках.

У 1<sup>а</sup> підгрупі було 8 чоловіків та 2 жінки (80 і 20 % відповідно). Середній вік їх складав 70 років. У 6 хворих була I стадія (T1N0M0 — 60 %), у 4 — II стадія (T2N0M0 — 40 %).

У 1<sup>б</sup> підгрупі були 3 чоловіки та 2 жінки (60 і 40 % відповідно), середній вік складав 68 років. У 2 хворих була I стадія (T1N0M0 — 50 %), у 2 — II стадія (T2N0M0 — 50 %).

До 1<sup>с</sup> підгрупи ввійшли 3 чоловіки та 5 жінок (37,5 і 62,5 % відповідно), у яких виникли місцеві ускладнення рецидиву ЗНШ після ПТ і кріохіургії. Середній вік хворих цієї групи склав 72 роки. У 6 з них була I (T1N0M0 — 75 %), у 3 — II стадія (T2N0M0 — 25 %).

За критерієм оцінки динаміки площині рані (див. табл. 1—3) за одиницю часу (планіметричний тест), порівняння середнього показника величини зменшення площині рані у трьох підгрупах позитивні і статистично

вірогідні ( $p < 0,05$ ): 1<sup>а</sup> підгрупа — 4,78 %, 1<sup>б</sup> — 5,17 %, 1<sup>с</sup> підгрупа — 6,06 %.

Таким чином, кріогенний метод лікування рецидивів ЗНШ голови після ПТ ефективніший порівняно з променевим та хірургічним. Застосування флумексиду та лікарських засобів з різною фармакологічною дією при місцевих реакціях та ускладненнях, які виникли у хворих з рецидивами ЗНШ голови після ПТ, лікованих різними методами, значно поліпшує загоєння ран, резистентних до традиційної медикаментозної терапії.

## Література

- Клінічні аспекти вивчення флумексиду / Л.І. Петрух, М.М. Мриглоцький, Б.Т. Білинський, А.І. Кравець // Матер. Всеукр. наук.-практ. конф. «Фармація ХХІ століття». — Харків, 2002. — С. 177–178.
- Корда М.М., Петрух Л.І., Корда І.В. та ін. // Мед. хімія. — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 15–18.
- Корда М.М., Петрух Л.І., Корда І.В. / Вивчення антиоксидантних властивостей флуренізиду // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. — Вип. 5. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. — С. 502–505.
- Петрух Л.І. Вклад у розвиток української фармацевтичної та медичної науки її практики кафедри фармацевтичної хемії факультету післядипломної освіти ЛНМУ ім. Данила Галицького; Історичний нарис до 50-річчя факультету післядипломної освіти ЛНМУ ім. Данила Галицького. — Львів: Львів. держ. центр наук.-тех. і економ. інформ., — 2005. — 156 с.

К.М. Олейников, Н.Г. Семікоз, Н.Г. Куква,  
В.Г. Теряник, А.О. Шумило

Донецький Національний медичний університет  
ім. М. Горького,

ККЛПЗ «Донецький обласний протипухлинний  
центр»

**Передумови лікування рецидиву ЗНШ голови**

**The grounds of therapeutic plasmapheresis as a part of accompanying and rehabilitation treatment of patients who are delivered antitumor irradiation**

**Summary.** Normalization or positive dynamics of primarily changed homeostasis parameters were noted following plasmapheresis (increase of hemoglobin level by 5–23%, reduction of ESR by 8–43%, elevation of lymphocyte level by 20–126 % and leukocyte by 18–92% as well as LP reduction by 14–108%, AS and ALT by 18–46%, hyperasotemia by 20–42%). Filtration membrane plasmapheresis is an effective method of correcting systemic changes occurring in the majority of cancer patients at various types of antitumor treatment.

**Key words:** malignant neoplasia, plasmapheresis, radiation therapy.

**Резюме.** После проведения плазмафереза отмечена нормализация или четко позитивная динамика первично измененных показателей гомеостаза: повышение уровня гемоглобина на 5–23 %, снижение СОЭ на 8–43 %, повышение уровня лимфоцитов на 20–126 % и лейкоцитов — на 18–

92 %, а такоже снижение ЛПна 14–108 %, АСТ и АЛТ — на 18–46 %, уровня гиперазотемии — на 20–42 %.

Фильтрационный мембранный плазмаферез является эффективным методом коррекции системных изменений, неизбежно возникающих у большинства онкобольных при различных вариантах противоопухолевого лечения.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования, плазмаферез, лучевая терапия.

**Ключові слова:** злюкісні новоутвори, плазмаферез, променева терапія.

Незважаючи на те, що променева терапія (ПТ) належить до місцевих видів лікування, її побічні ефекти та ускладнення можуть мати не тільки місцевий, але й системний характер. Це є наслідком вільнорадикального пошкодження тканин організму, зокрема кісткового мозку, що проявляється різними варіантами цитопенії, збільшенням імунодепресії, явищами клінічної або субклінічної інтоксикації [1]. Імовірність цих несприятливих змін зростає, коли ПТ є елементом комплексного або комбінованого лікування. Це може поставити під сумнів сам факт продовження лікування або збереження його дозової інтенсивності.

Одним з найефективніших методів корекції даних змін може бути лікувальний плазмаферез. В літературі існують нечисленні повідомлення про застосування цього методу як супровідної терапії променевого лікування, наприклад, при новоутворах підшлункової залози [1]. Місце лікувального плазмаферезу як компонента інтенсивної підтримуючої терапії при проведенні хемотерапевтичного лікування має розглядатися, виходячи з виконуваних ним біологічних ефектів, які розділяють на специфічні й неспецифічні. Основними специфічними ефектами плазмаферезу є детоксикація, імунокорекція та реокорекція [2–6], і кожний з них може бути успішно використаний у процесі хемотерапевтичного впливу.

Детоксикаційний ефект плазмаферезу не вичерпується безпосереднім видаленням з кровотоку біологично активних речовин, ксенобіотиків, токсинів та інших патологічних субстанцій. Не менш важливими складовими детоксикації є активне дренування тканинного сектора з «вимиванням» екзо- та ендотоксинів з клітини, а також деблокування біологічних систем детоксикації. Крім цього, у процесі плазмаферезу відбувається каталітична біотрансформація токсичних і біорегуляторних речовин, десорбція з поверхні клітин крові й транспортних білків лігандів різної природи й т. ін. [4].

Реокоригуючий ефект плазмаферезу реалізується шляхом видалення фібриногену й інших циркулюючих факторів скіпання, глобулінів, парапротеїнів, інших грубодисперсних білків [4], що призводить до вираженого зниження динамічної в'язкості крові.

Імунокорекція, як і інші ефекти, досягається кількома механізмами. Найбільш очевидний з них — це механічне видалення з кров'яного русла антигенів та антитіл (зокрема — аутоантитіл та антитіл, які блокують функцію імунної системи), а також циркулюючих імунних комплексів. Це приводить до «роз-

вантаження» специфічних механізмів їх елімінації, що забезпечує підвищення активності і надійності імунної системи. До механізму імунокорекції належить також оптимізація активності моноцитарно-макрофагальної системи — головної «сміттєзбиральної машини» організму. Нарешті, плазмаферез, як і деякі інші еферентні методи, впливає на неспецифічну резистентність організму, що проявляється у збільшенні кількості комплементу, лізоциму, а також підвищенні бактерицидної активності сироватки та функціональної активності фагоцитарної системи [4].

Зазначене різноманіття механізмів дії дає можливість активно впливати на патогенетичні процеси, що розвиваються при різних патологічних станах, це й зумовлює застосування плазмаферезу при широкому колі захворювань. Відповідно до протоколів Все світньої асоціації гемаферезу, лікувальний плазмаферез сьогодні використовується в комплексній терапії понад 150 захворювань.

Ми ставили за мету оцінити зміни гуморального статусу хворих після закінчення комбінованого й комплексного лікування та дослідити можливість застосування фільтраційного мембраниого плазмаферезу як методу корекції цих змін.

Проведено ретроспективний аналіз 100 історій хвороби пацієнтів зі злюкісними новоутворами різної локалізації (пухлини кишечника, грудної залози, нирки та ін.), які отримували лікування як у межах радикальної програми, так і паліативні курси хемопроменевої терапії. Рандомізацію за локалізацією та стадією пухлин, а також за видом лікування не проводили з метою ілюстрації неспецифічності й типовості виявлених змін. Предметом дослідження служив гуморальний статус пацієнтів після закінчення лікування. При цьому в спектр досліджуваних показників, для досягнення максимальної наочності, свідомо не включали поглиблена дослідження імунологічного й біохемічного гомеостазу й обмежувалися аналізом рутинних клініко-біохемічних показників, доступних дослідженю у будь-якому закладі.

Було проведено 108 курсів проточного фільтраційного мембраниого плазмаферезу 64 пацієнтам на різних етапах протипухлинного лікування. Найчастіше плазмаферез виконували з метою підготовки до проведення хемопроменевого лікування у хворих з вихідними порушеннями гуморального гомеостазу (інтоксикація, кістково-мозкова недостатність, печінково-ниркова дисфункція, імуносупресія), а також після закінчення курсу хемопроменевої терапії у хворих з високим ризиком розвитку ускладнень (фебрильна нейтропенія або критична тромбоцитопенія в анамнезі, що передує опроміненню плоских кісток). Курс еферентної терапії включав 1–4 сеанси плазмаферезу із загальним обсягом плазмоексфузії 0,25–1,00 ОЦП. Плазмаферез проводили на апараті АПФ-1 «Гемофер» (Україна) з використанням плазмофільтру ПФМ-800 (РФ).

Тяжких, декомпенсованих порушень гуморального гомеостазу не виявлено в жодного хворого. Стан хворих після закінчення лікування у 100 % випадків оцінювали як задовільний. Однак легкі й помірні відхилення дослідних показників визначали у більшості пацієнтів. Були виявлені такі зміни: гіперкоагуляція — у 92 % випадків; гіпо- і диспротеїнемія — у 86 %; відносна або абсолютна лімфопенія — в 46 %; анемія — у 41 %; лейкопенія — в 20 %; підвищення ЛІР — у 19 %; підвищення рівня печінкових ензимів (АСТ, АЛТ) — у 18 %; гіперазотемія — у 8 % випадків.

Отримані дані дозволяють твердити, що більшість пролікованих пацієнтів, незважаючи на задовільне самопочуття, виписуються із стаціонару на фоні збережених порушень імунометаболічного гомеостазу, а саме: імуносупресії, дисфункції системи РАСК, печінкової і ниркової дисфункції, субклінічної інтоксикації або різних комбінацій перелічених порушень.

Викладене диктує необхідність проведення імуно-метаболічної реабілітації у пацієнтів, які одержують різні види протипухлинного лікування, зокрема, променеву терапію. Основними задачами реабілітаційних заходів мають бути:

деблокування провідних систем протипухлинної резистентності — імунної та моноцитарно-макрофагальної; детоксикація; усунення метаболічних передумов інтенсифікації пухлинного росту.

Після проведення плазмаферезу відзначалася нормалізація або чітка позитивна динаміка первісно змінених показників гомеостазу: підвищення рівня гемоглобіну на 5–23 %; зниження ШОЕ на 8–43 %; підвищення рівня лімфоцитів на 20–126 % та рівня лейкоцитів на 18–92 %; зниження: ЛІР на 14–108 %; АСТ і АЛТ на 18–46 %; рівня гіперазотемії на 20–42 %.

Отже, лікувальний плазмаферез — ефективний метод корекції системних змін, які неминуче виникають у більшості хворих при різних варіантах протипухлинного лікування.

Таким чином, у процесі комбінованого й комплексного протипухлинного лікування у більшості хворих виникають несприятливі зміни гуморального гомеостазу, до яких належать імуносупресія, дисфункція системи РАСК, печінкова і ниркова дисфункції, клінічна чи субклінічна інтоксикації або різні комбінації зазначених порушень.

Фільтраційний мембраний плазмаферез є ефективним методом корекції системних змін, що неминуче виникають у більшості хворих при різних варіантах протипухлинного лікування.

### Література

1. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. — Изд. 4-е, перераб. и доп. — М.: Новости, 2006. — 304 с.
2. Беляков Н.А., Гуревич К.Я., Костюченко А.Л. // Эфферент. тер. — 1997. — Т. 3, № 4. — С. 3–10.
3. Гуревич К.Я., Костюченко А.Л. // Там же. — 1995. — Т. 1, № 1. — С. 8–13.

4. Черній В.И., Костенко В.С., Кабанько Т.П. и соавт. Эфферентная терапия. Фильтрационный плазмаферез. — К.: Здоров'я, 2003. — 336 с.
5. Костенко В.С. // Біль, знеболюв. і інтенс. тер. — 2007. — № 1(ð). — С. 34–35.
6. Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения / Под ред. Н.Н.Калинина. — М.: ЗАО «Трекпор Технологии», 2006. — 168 с.

А.В. Свинаренко

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

### Основні показники толерантності до неоад'юvantної хрономодульованої радіохемотерапії місцевопоширених форм раку прямої кишки

### Main parameters of tolerance to neoadjuvant chronomodulated radiochemotherapy for local rectal cancer

**Summary.** Chronomodulated radiochemotherapy with chemoradiomodification with 12-hour infusions of Fluorouracil and Leucovorin is an effective method of prevention of toxic reactions and worsening the quality of life of patients with local rectal cancer.

**Key words:** rectal cancer, radiation therapy, chemotherapy, chronomodulation.

**Резюме.** Хрономодулированная радиохимиотерапия с химиорадиомодификацией 12-часовыми инфузиями фторурацила и лейковорина — эффективный метод профилактики увеличения количества токсических реакций и ухудшения качества жизни больных при местнораспространенном раке прямой кишки.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, лучевая терапия, химиотерапия, хрономодуляция.

**Ключові слова:** рак прямої кишки, променева терапія, хемотерапія, хрономодуляція.

В останні роки тактика лікування хворих з первинно-нерезектабельними пухлинами прямої кишки зазнає змін. Якщо до середини 1980-х років основним методом неоад'юvantного лікування була променева терапія (ПТ), то на сьогодні все частіше використовують різноманітні варіанти хемопроменової терапії, цитостатичний компонент якої виконує роль радіосенсибілізатора, що, на відміну від ПТ, діє в G2-фазі клітинного циклу [1]. Передопераційна хеморадіотерапія на даний момент є стандартом лікування місцево-задавненого неметастатичного ректального раку, вона сприяє збільшенню кількості випадків регресії пухлини і підвищенню резектабельності [2]. Традиційний протокол хемопроменевого лікування місцево-задавненого раку прямої кишки передбачає призначення 5-фторурацилу (5-FU) і лейковорину (LV) протягом перших і останніх 3–5 днів пролонгованого опромінювання [3], останнім часом у вигляді безперервних інфузій, які відрізняються від болюсного введення қращим спектром токсичності [4]. Водночас досі не отримано достатньо даних, які б дозволили остаточно визначитись з тим, яка СОД і який режим фракціонування є оптимальними, в якому режимі і в якій сумарній дозі слід застосовувати 5-FU, щоб уникнути ризику підвищення кількості і тяжкості побічних ефектів терапії. З огляду на викладене ви-

кликає безперечний інтерес проведення дослідження з оцінки токсичності радіохемотерапії нерезектабельного раку прямої кишки за умов, коли і радіаційний, і цитостатичний вплив на пухлину здійснюється в нетрадиційному хрономодульованому режимі.

Нашою метою було знайти шляхи зниження токсичності неоад'ювантної терапії нерезектабельного раку прямої кишки (РПК) за рахунок застосування опромінювання в різних режимах фракціонування з попередніми тривалими інфузіями 5-FU та LV і проведення обох компонентів лікування в хрономодульованому ритмі.

Проаналізовано результати лікування хворих на місцево-задавнений РПК (T3-4N0-1) за 2003–2005 рр. Першу основну групу склали 43 особи, що одержували ПТ середніми фракціями в хрономодульованому режимі з хеморадіомодифікацією 12-годинною інфузією 5-FU/LV. Даний режим передбачав проведення дистанційної гамма-терапії (ДГТ) на

малий таз разовою осередковою дозою 4 Гр 2 рази на тиждень до СОД 40 Гр за 10 фракцій, що ізо-ефективно 50 Гр класичного фракціонування, з призначенням сеансу опромінювання на період 08<sup>00</sup>–10<sup>00</sup>. Перед кожним сеансом ПТ вводили LV у дозі 20 мг/м<sup>2</sup> внутрівенно болюсно о 16<sup>00</sup> з подальшою інфузією 5-FU в дозі 450 мг/м<sup>2</sup>, яку починали одразу після введення LV і яка тривала 12 годин (з 16<sup>00</sup> до 04<sup>00</sup>).

Другу основну групу склали 25 хворих, яким проводили ДГТ на малий таз класичними фракціями (разова осередкова доза 2 Гр 5 разів на тиждень до СОД 50 Гр), з призначенням сеансу опромінювання на період 08<sup>00</sup>–10<sup>00</sup>. Перед 1–5-м та 21–25-м сеансами ПТ вводили LV у дозі 20 мг/м<sup>2</sup> внутрівенно болюсно о 16<sup>00</sup> з подальшою інфузією 5-FU в дозі 450 мг/м<sup>2</sup>, яку починали одразу після введення LV і яка тривала 12 годин (з 16<sup>00</sup> до 04<sup>00</sup>).

Таблиця 1

*Порівняльна оцінка загальної кількості окремих видів токсичних реакцій при застосуванні пролонгованого курсу хрономодульованої радіохемотерапії і традиційної радіотерапії нерезектабельного раку прямої кишки*

Показник токсичності	Протокол лікування					
	(n = 25)		10 г 4 Гр + 5-FU/LV (n = 43)		(n = 47)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Загальні реакції	9	36	16	37,2	14	29,8
Анемія	10	40	13*	30,2	22	46,8
Лейкопенія	9	37,5	14	32,6	19	40,4
Гранулоцитопенія	5	20,8	6	13,9	10	21,2
Лімфопенія	6	24	12	27,9	15	31,9
Тромбоцитопенія	3	12	6	13,9	4	8,5
Нудота	7	28	16	37,2	12	25,5
Блювання	1	4	9	20,9	3	6,4
Ректит/ентероколіт	18	72	33	76,7	34	72,3
Цистит	10	40	13	30,2	21	44,7
Епідерміт	7	28	6**	13,9	17	36,2
Разом	85	—	—	—	—	—
Перерви в лікуванні і/або редукція доз	5	20	10	23,3	18	38,3

Примітка. За критерієм Mann-Whitney \* — p < 0,05 по відношенню до протоколу 25 × 2 Гр; \*\* — p < 0,01 — до протоколу 25 × 2 Гр.

Таблиця 2

*Зміни якості життя хворих на нерезектабельний рак прямої кишки за шкалою ECOG залежно від протоколу лікування*

Група хворих	Якість життя за шкалою ECOG, бали				
	0	1	2	3	4
25 г 2 Гр + 5-FU/LV (n = 25)	до лікування	5 (20 %)	16 (64 %)	6 (24 %)	—
	після лікування	4 (16 %)	13 (52 %)	3 (12 %)	3 (12 %) 2 (8 %)
10 г 4 Гр + 5-FU/LV (n = 43)	до лікування	11 (25,6 %)	24 (55,8 %)	8 (18,6 %)	—
	після лікування	8 (18,6 %)	25 (58,1 %)	6 (14 %)	3 (7 %) 1 (2,3 %)
(n = 47)	до лікування	9 (19,1 %)	26 (55,3 %)	12 (25,5 %)	—
	після лікування	6 (12,8 %)	19 (40,4 %)	18 (38,3 %)	4 (8,5 %)

Контрольну групу склали 47 пацієнтів, що одержували ПТ у класичному режимі (РОД 2 Гр 5 разів на тиждень, СОД 50 Гр) без хеморадіомодифікації і незалежно від часу доби.

Оцінку токсичності лікування проводили за шкалою СТС, версія 3. Отримані дані статистично опрацювали методами непараметричної статистики.

Реєстрації і обліку підлягали загальні реакції, шлунково-кишкові розлади (нудота і блювання, діарея, ректит), гематологічні порушення (анемія, лейкопенія, нейтропенія, лімфопенія, тромбоцитопенія), реакції сечового міхура і шкіри. Якість життя пацієнтів оцінювали за шкалою ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

При зіставленні загальної кількості окремих видів токсичних реакцій (табл. 1) отримано такі закономірності.

При застосуванні в групі хрономодульованої ПТ укрупненими фракціями з попередніми 12-годинними інфузіями 5-FU/LV вірогідно зменшувалася частота анемій і епідермітів, невірогідно — циститів. Кількість гастроентерологічних розладів і лейкопенії була приблизно такою ж, як в контролі, а загальних реакцій — навіть дещо вищою.

Не досягнуто зменшення рівнів жодного з показників токсичності в групі хрономодульованої ПТ з 12-годинними інфузіями 5-FU/LV протягом першого і останнього тижнів опромінювання.

Жоден з випробуваних режимів хрономодульованої радіохемотерапії не приводив до статистично значущого зниження до рівня III—IV ступеня загальної кількості лейкоцитів периферичної крові, гранулоцитів, лімфоцитів і тромбоцитів, тому їх можна вважати безпечними з погляду ризику пригнічення кровотворення.

Проведення хрономодульованої радіохемотерапії в будь-якому варіанті не спричиняло статистично вірогідного підвищення частоти випадків нудоти і блювання неприйнятно високих ступенів. Дані ускладнення були лише дещо більш вираженими тільки в групі  $10 \times 4$  Гр + 5-FU/LV.

Також не відзначено і зростання гастроентерологічної і сечової токсичності в групах хрономодульованої радіохемотерапії, тому обидва варіанти комбінації пролонгованих інфузій 5-FU/LV з опромінюванням у різних режимах фракціонування не потребують застосування додаткових засобів запобігання токсичності лікування. Втім, передчасно стверджувати про можливість зменшення токсичних реакцій III—IV ступеня з боку кишечника і сечового міхура за рахунок використання радіохемотерапії в хрономодульованому режимі. Радше йдеється про те, що за такого протоколу терапії не існує ризику різкого почастишання подібних небезпечних ускладнень.

Порівнюючи дані в групах хворих, у яких хрономодульована ПТ комбінувалася з 5-FU/LV, можна зазначити, що за рахунок проведення лікування в часі найменшої проліферативної активності критичних органів і тканин вдається забезпечити задовільні

величини показників гострої токсичності, особливо високих рівнів. Наприклад, у групах  $25 \times 2$  Гр + 5-FU/LV і  $10 \times 4$  Гр + 5-FU/LV побічні ефекти III ступеня і вище спостерігалися з такою частотою: ректити і ентероколіти у 16—20 % хворих, анемії — у 2—12, епідерміти — у 2—8, цистити — у 2—4, нудота — у 6 %.

Підсумовуючи результати аналізу токсичності, можна зазначити, що хронорадіохемотерапія характеризується задовільною толерантністю. Це дозволяє проводити лікування в запланованому об'ємі без вимушених перерв і ризику розвитку тяжких і летально небезпечних побічних ефектів.

Дані про вплив лікування на якість життя хворих подано в табл. 2.

Кількість пацієнтів, активність яких на момент початку лікування була необмеженою (0 балів), в усіх групах коливалася від 1/5 до 1/4. Ще трохи більше — 1/2 хворих мали симптоми захворювання, але загальний стан наближався до нормального (1 бал). Статус приблизно 1/5—1/3 від загальної кількості пацієнтів на початку спостереження був помірно порушенним і відповідав 2 балам. Значних порушень загального статусу (3—4 бали) до початку терапії не виявлено в жодній групі.

Після завершення променевого лікування кількість хворих без обмежень активності в усіх групах зменшувалася незначно: на 4—9 %. В тих же межах скорочувалася і кількість хворих, чий загальний стан оцінювали 1—2 балами: на 3—13 %.

Таким чином, оцінюючи клінічний перебіг захворювання і зміни якості життя хворих на фоні променевого лікування, можна зазначити, що будь-який з випробуваних режимів хрономодульованої радіохемотерапії забезпечував надійний контроль над найбільш обтяжливими для пацієнтів симптомами захворювання, не призводячи при цьому до погіршення якості життя порівняно з традиційним променевим лікуванням.

Отже, за місцевопоширеніх нерезектабельних форм РПК хрономодульована радіохемотерапія з хемомодифікацією 12-годинною інфузією 5-FU/LV не призводить до вірогідного збільшення відсотка небажаних ефектів лікування, а за окремими видами токсичності навіть сприяє їх зниженню.

При хрономодульованій радіохемотерапії якість життя хворих на місцевопоширеній РПК не погіршується ні під час лікування, ні у віддалений термін після його завершення.

#### Література

1. Lingareddy V., Ahmad N.R., Mohiuddin M. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1997. — Vol. 38. — № 4. — P. 785—790.
2. Барсуков Ю.А., Власов О.А., Ткачев С.И. и соавт. // Вопр. онкол. — 2006. — Том 52, № 5. — Р. 521—524.
3. Krook J.E., Moertel C.G. // N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 324. — Р. 709—715.
4. O'Connell M., Martenson J., Wieand H. et al. // Ibid. — 1994. — Vol. 331. — Р. 502—507.

Н.Г. Семікоз, Н.Г. Куква,  
А.В. Пономарьова, М.О. Лічман

ККЛПЗ «Донецький обласний протипухлинний центр»

## Хемопроменеве лікування неоперабельних форм раку шийки матки

### Chemoradiation therapy for inoperable cervical cancer

**Summary.** Endolumphantic chemotherapy with antibacterial treatment at primary stages of treatment for inoperable cervical cancer increases the percentage of immediate effects, improves the conditions of radiation therapy, prolongs the relapse-free period, reduces the frequency of local radiation reactions.

**Key words:** inoperable cervical cancer, combination radiation therapy, chemoradiation therapy.

**Резюме.** Проведение эндолимфатической химиотерапии с антибактериальной терапией на первых этапах лечения неоперабельного рака шейки матки повышает процент непосредственных эффектов, улучшает условия для проведения лучевой терапии, продлевает безрецидивный период жизни больных, снижает частоту местных лучевых реакций.

**Ключевые слова:** неоперабельный рак шейки матки, сочетанно-лучевая терапия, химиолучевое лечение.

**Ключові слова:** неоперабельний рак шийки матки, поєднано-променева терапія, хемопроменеве лікування.

У структурі онкопатології рак шийки матки (РШМ) посідає друге місце у жінок за частотою після раку грудної залози [1, 2]. При цьому, на жаль, 27,9 % первинно виявленого РШМ — це Т2в-Т4 стадії, коли ефективність сучасних методів лікування різко знижується.

Нині основними методами лікування хворих на РШМ є хірургічний, променевий і комбінований, останній складається з двох компонентів: хірургічного і променевого, послідовність застосування яких може бути різною.

Променева терапія (ПТ) — основний метод лікування первинно-неоперабельних пухлин шийки матки. При цьому майже в 75 % пацієнтів вона становить єдиний метод лікування. Ефективність ПТ неухильно підвищується, що є результатом впровадження нових досягнень ядерної фізики і клінічної дозиметрії, проте досі 30–40 % хворих на РШМ гинуть від основного захворювання.

Проводять поєднану ПТ, яка включає внутріпорожнинне і дистанційне опромінювання. Головна мета внутріпорожнинної променевої дії — руйнування первинного пухлинного осередку. Радіоактивні джерела розташовують у аплікаторах, які вводять у порожнину матки і піхву. Сумарна осередкова доза (СОД) від такого опромінювання в т. А залежить від стадії захворювання і потужності дози іонізувального випромінення.

Дистанційне опромінювання проводять на зони регіонарного метастазування, крайові відділи первинної пухлини, а в деяких клінічних ситуаціях — на зону первинного осередку.

Джерелами дистанційного опромінювання є лінійні прискорювачі і гамма-терапевтичні апарати.

Опромінювання здійснюють у статичному або руховому режимах. Разові осередкові дози (РОД) складають 2–3 ГР, СОД — 40–46 ГР [3].

На даний час більшість клінік при лікуванні даної патології віддають перевагу комбінованому методу. Можливості хемотерапії у лікуванні РШМ інтенсивно вивчаються впродовж останніх 20–30 років, але роль її порівняно з хірургічним і променевим методами досі достаточно не визначено.

Використовують одномоментне і поетапне застосування променевої і хемотерапії. Протипухлинні препарати посилюють променеве пошкодження пухлинних клітин за рахунок порушення механізму репарації ДНК, синхронізації вступу пухлинних клітин у фази клітинного циклу, зменшення кількості пухлинних клітин, що перебувають у фазі спокою, і здатності девіталізувати резистентні до опромінення пухлинні клітини, які перебувають у гіпоксії [4].

У Донецькому обласному протипухлинному центрі (ДОПЦ) з 2005 року проводиться дослідження, при якому пацієнтки з первинно-неоперабельними формами РШМ одержують поєднане променеве лікування у комбінації з цитостатичною терапією. Радіоактивна і цитостатична дія взаємодоповнюють одна одну, підвищуючи ефективність терапії [5, 6].

Вивчено дві групи пацієнток з діагнозом РШМ Т2в–Т3 стадії з наявністю розпаду пухлини, явищем кровотечі різного ступеня. Діагноз верифікований морфологічно, гістологічно 75 % випадків — плоскоклітинний рак, 25 % — адено карцинома.

Пацієнткам обох дослідних груп проводили поєднане променеве лікування за ідентичною схемою. На першому етапі дистанційне опромінення до СОД 30 ГР (РОД — 2,5 ГР) і внутріпорожнинне опромінення до СОД 20 ГР (РОД — 10 ГР), після тритижневої перерви — підведення сумарних доз до 50 ГР дистанційно і 50 ГР внутріпорожнинно, з урахуванням першого етапу.

Пацієнткам першої групи (104 особи) в період 2005–2007 рр. проводили тільки поєднане променеве лікування.

До другої групи включено 98 хворих, які отримали хемопроменеве лікування у 2006–2007 рр. Терапію пацієнток з даної групи починали з проведення двох курсів ендолімфатичної хемотерапії за схемою: цисплатин — 75 мг/м<sup>2</sup> в/в краплинно з гідратацією у перший день, фторурацил — 500 мг/м<sup>2</sup> ендолімфатично з 1-го по 5-й день. Також протягом 5 днів першого курсу хемотерапії вводили антибактеріальні препарати ендолімфально. Інтервал між курсами хемотерапії склав 3 тижні.

Достовірно встановлено, що після проведення двох курсів хемотерапії вдалося досягти зменшення розмірів пухлини, зникнення її некрозу у 86 % пацієнтів. Таким чином, крім безпосередньо лікувального ефекту створено якнайкращі умови для проведення поєднаного променевого лікування.

Після перерви у 3 тижні проводили променеве лікування за вищезазначену схемою.

Явища променевого епітеліту у групі, яка отримала тільки променеве лікування, виражені у 57 % пацієнтів. Відзначено, що у другій групі цей відсоток майже в 4 рази менший — 14 %. При контрольному огляді хворих через 3 місяці після закінчення променевого лікування 12 % осіб першої групи потребували проведення лікувальних заходів щодо променевого епітеліту.

Стабільна ремісія протягом 2 років спостерігалася у 78 % хворих, які приймали хемопроменеве лікування, і в 63 % тих, які одержували тільки поєднану ПТ.

Таким чином, проведення хемотерапії з антибактеріальною терапією на перших етапах лікування первинно-неоперабельних стадій РШМ підвищує відсоток безпосередніх ефектів, поліпшує умови для проведення ПТ, збільшує безрецидивні терміни хворих, як поліпшуючи якість, так і подовжуючи тривалість життя.

## Література

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии: Учеб. пособие. — М.: Медицина, 2002. — 224 с.
2. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И.Переводчиковой. — М.: Практ. мед., 2005. — С. 289.
3. Труфанов Г.Е., Асатуян М.А., Жаринов Г.М. Лучевая терапия. — М., 2007. — Т. 2. — С. 127–129.
4. Манзюк Л.В. Химиотерапия распространенных форм рака шейки матки // М.: РОК, 2000.
5. Купрієнко М.В., Семікоз Н.Г., Шлопов В.Г. Рак шийки матки. — Донецьк: Кастан, 2005. — С. 8–10.
6. Семікоз Н.Г., Пономар'єва А.В., Лісовська Н.Ю. та ін. // УРЖ. — 2007. — Т. XV, вип. 2. — С. 182–183.

Н.Г. Семікоз, І.І. Фефелова,  
В.В. Комендант, В.Г. Теряник,  
С.Ю. Єрмілова, Ю.В. Тюменцева,  
Л.В. Чистякова

Донецький обласний протипухлинний центр  
**Променеве лікування меланоми шкіри  
на фоні хемотерапії**

**Radiation therapy for skin melanoma  
against a background of chemotherapy**

**Summary.** It was shown that intensive pre-operative radiation therapy for primary melanoma improved the treatment outcome owing to a long local treatment as well as did not complicate surgery and did not elevate the frequency of post-operative complications.

**Key words:** skin melanoma, intensive course of radiation therapy, chemoradiation therapy.

**Резюме.** Показано, что интенсивный предоперационный курс лучевой терапии первичной меланомы улучшает результаты лечения благодаря длительному локальному лечению, не усложняет хирургического удаления опухоли и не способствует возрастанию частоты послеоперационных осложнений.

**Ключевые слова:** меланома кожи, интенсивный курс лучевой терапии, химиолучевое лечение.

**Ключові слова:** меланома шкіри, інтенсивний курс променевої терапії, хемопроменеве лікування.

Меланома шкіри належить до рідкісних, але найбільш злюкісних новоутворів і займає одне з перших місць серед онкологічних проблем. За останні 20 років захворюваність зросла від 1 до 4 %, у період 2000–2005 рр. у нашому регіоні захворювання на меланому стало втрічі частішим. Серед усіх злюкісних пухлин на її частку припадає 65–79 % летальніх результатів. До моменту діагностування захворювання у 25 % хворих вже виникли метастази, при цьому у 1/3 пацієнтів — віддалені. Меланома шкіри складає приблизно 1 % всіх випадків раку і розвивається щорічно приблизно у 4 людей із 100000 населення. Для цього новоутвору характерна висока смертність — приблизно кожен третій пацієнт гине. Причина такого явища криється у стрімкому зростанні і схильності пухлини до раннього метастазування.

Приблизно третина меланом розвивається в зоні голови і шиї. Зміна гормонального статусу організму може як стимулювати, так і пригнічувати зростання новоутвору. Не кожен вид невусів (родимих плям, родимок) однією мірою може стати злюкісним, до того ж, меланома може виникнути й на чистій ділянці шкіри. Пігментні невуси зустрічаються майже в усіх людей, проте найбільш небезпечними з погляду ризику малігнізації, є епідермо-дермальні або «прикордонні» невуси, які характеризуються майже чорним кольором з відтінками сірого або коричневого, без волосся і шорсткостей, що не піднесені чи майже не піднесені над поверхнею шкіри. При першій стадії 5-річна виживаність складає 90 % і більше, тоді як четверта стадія дає понад 90 % летальності. Такий же невтішний прогноз і при виникненні меланоми на слизовій оболонці.

Виявлення метастазів асоціюється з несприятливим прогнозом, тривалість життя такої категорії хворих становить 4–9 місяців при 5-річній виживаності менше 5 %.

Пігментним злюкісним пухлинам властива велика різноманітність клінічної картини. Це виявляється в різноманітності форм, забарвлення, величини і консистенції пухлини. В більшості випадків у обстежених пацієнтів первинна меланома розвивалася на місці пігментних невусів.

У Донецькому обласному протипухлинному центрі провели аналіз 65 історій хвороб пацієнтів, які отримали лікування у 2000–2005 рр. з приводу вперше виявленої меланоми шкіри. Жінки віком 35–55 р. склали 61 %. Найбільшого піку захворюваність досягла в 45–50 років, що відповідає періоду гормональної перебудови в організмі жінки, і лише 3 з них захворіли на меланому у віці 20–25 років. Решту 39 % склали чоловіки віком 40–70 років. Упродовж дослідження відмічено більш раннє прогресування процесу в жінок — у 3,5 разу частіше, ніж у чоловіків.

З вищеописаних спостережень простежується залежність частоти виникнення меланоми від віку, схильність до більш злюкісного перебігу процесу в жінок, яка пов’язана з нестабільним гормональним фоном у передменопаузі.

Різні інформаційні джерела і численні спостереження свідчать про частоту ураження відкритих ділянок тіла, які піддаються прямій сонячній дії, що пов'язано з екологічним станом у нашому регіоні внаслідок катастрофи на ЧАЕС, яка призвела до посилення канцерогенної дії сонячного випромінення.

У нашій групі хворих меланома частіше зустрічалася на тулубі — 43,0 %, нижніх — 27,6 %, рідше — верхніх кінцівках — 15,6 % і на обличчі — 13,8 %.

Для морфологічної верифікації процесу перевагу віддають цитологічному дослідженню — менш травматичному і безпечному для хворого. За наявності виразки брали мазки з поверхні пухлини. Тонкоголовку біопсію проводили вкрай рідко. Цитологічне дослідження виконували всім хворим до початку лікування. Після оперативного втручання проводили аналіз цитологічних і гістологічних результатів, він показав високу точність цитологічного методу, який було обрано провідним у встановленні доопераційного діагнозу. Остаточний діагноз виставляли після отримання гістологічного висновку.

Основним методом лікування меланоми шкіри є хірургічний. Він практично досяг досконалості при даній патології. Поліпшення віддалених результатів можливе тільки при зниженні репродуктивності, життєздатності клітин і можливості їх дисемінації під час оперативного втручання, що перешкоджає імплантації таких клітин, утворенню рецидивів і метастазів. Таких результатів дозволяє досягти саме променева терапія (ПТ). Радіобіологічні дослідження показали достатню радіочутливість багатьох клітин меланоми, особливо при застосуванні великих доз іонізувального випромінення за фракцію.

Проведення ПТ дозволяє поліпшити результати лікування злокісної меланоми шкіри шляхом використання великофракційного інтенсивного передопераційного опромінювання і проведення післяоператійної ад'юvantної, системної багатокурсової поліхемотерапії.

Досліджувані хворі з первинною меланомою шкіри розподілилися за стадіями таким чином:  $\rho T1N0M0$  — 12 хворих,  $\rho T2N0M0$  — 21,  $\rho T3N0M0$  — 11,  $\rho T1-3N1-2M0$  — 12,  $\rho T1-3N0M1$  — 2,  $\rho T4N0M0$  — 6 пацієнтів.

У плані комплексного лікування хворим проводили передопераційний курс ПТ великими фракціями. Вибір методу променевого лікування значною мірою залежав від величини пухлини, екзофітного компонента та інфільтрації прилеглих тканин. Близькофокусну рентгенотерапію на апараті РУМ-21 проводили в разовій осередковій дозі (РОД) 10 Гр і сумарний осередковій дозі (СОД) 50 Гр, щодня. Цей метод застосовували пацієнтам вибірково, з урахуванням розміру первинного вогнища (товщина до 9 мм), а також за відсутності ознак запалення, виразки і кровоточивості. Хворих з локалізацією меланоми на шкірі обличчя і ший опромінювали в тому ж режимі, у поєднанні зmonoхемотерапією, в нашому випадку —

дакарбазином в/в краплинно по 250 мг/м<sup>2</sup> щодня протягом 5 днів. Серед хемопрепаратів дакарбазин є безперечним лідером за ефективністю і має низький рівень токсичності, що дозволяє його використовувати в монорежимі з явною позитивною відповіддю. Хворих, пролікованих описаним способом, було 13 (20 %), протягом 5 років спостереження у них місцевих рецидивів не виявлено.

За наявності екзофіту понад 9 мм застосовували дистанційну гамма-терапію на апаратах РОКУС-М 126 і Тератрон-еліт 80, з попереднім проведенням рентгенотопометричної підготовки. Первінну пухлину опромінювали в РОД 5 Гр, СОД 25 Гр з двох тангенційних полів, що дозволяло помітно зменшити променеве навантаження на прилеглі здорові тканини. Метастатичні лімфовузли обробляли РОД 4 Гр, СОД 20 Гр. З добрим ефектом застосовували дози РОД 5,8 Гр, СОД 29 Гр на первінну пухлину, особливо за наявності несприятливих ознак, таких як мацерація, виразка, кровоточивість. Уражені метастазами лімфовузли лікували РОД 5 Гр, СОД 25 Гр. Клінічні спостереження показали, що інтенсивний передопераційний курс ПТ первинної меланоми шкіри поліпшує результати лікування за рахунок тривалого локального лікування, не ускладнюючи хірургічного видалення пухлини і не сприяє зростанню частоти післяоператійних ускладнень.

Вибір сумарної дози післяоператійного курсу ПТ залежав від радикальності проведеного хірургічного лікування. В об'єм опромінювання включають ложе видаленої пухлини, післяоператійний рубець із захопленням 4 см прилеглих здорових тканин, як зон можливого субклінічного розповсюдження пухлини клітин. При радикально виконаному хірургічному втручанні ПТ проводять у РОД 2,5 Гр, СОД 40—45 Гр з двох тангенційних полів. Якщо ж операція проведена під місцевою анестезією або по краю посіченого матеріалу були виявлені пухлини клітини, то післяоператійний курс лікування полягає в підведенні великих сумарних доз (до 55 Гр) при РОД 2,5 Гр.

Питання щодо проведення профілактичного опромінювання і видалення з тією ж метою лімфатичних вузлів до цього дня залишається до кінця не вирішеним і викликає дискусію між прихильниками і супротивниками профілактичного лікування. Прихильники, проте, вважають, що воно доцільне не у всіх випадках, а опоненти дотримуються вичікувальної тактики, тому що тільки 20 % хворих із I і II стадіями можуть мати клінічно невизначувані мікрометастази, а решта 80 % марно піддаватимуться опромінюванню або лімфаденектомії. Зробивши аналіз віддалених результатів лікування хворих на меланому шкіри, ми дійшли висновку, що профілактичне опромінювання лімфатичних вузлів необхідне тільки за наявності несприятливих прогностичних ознак, таких як виразка пухлини, попередня травма невуса, наявність мацерації або сателітів, високий ступінь інвазії за Кларком і близьке розташування пухлини біля регіонарного лімфатичного колектора. При проведенні профілак-

тичного опромінювання використовують метод дрібного фракціонування РОД 2 Гр, СОД 40 Гр, при РОД 2,5 Гр, СОД 35,0–37,5 Гр. Незважаючи на успіхи в лікуванні первинних меланом шкіри, у значної кількості пацієнтів настає прогрес захворювання у вигляді появи регіонарних і віддалених метастазів.

Місцевоширенна форма меланоми шкіри зустрічалася у 9,2 % пацієнтів. Лікування проводили за такою схемою. Виконували ПТ за допомогою апарату РОКУС-М 126 з двох тангенційних полів у 2 етапи. На 1-му етапі — РОД 2,5 Гр до СОД 40 Гр, на фоні поліхемотерапії (ПХТ). Після трьох тижнів перерви — 2-й етап променевого лікування з РОД 2,5 Гр, СОД 22,5 Гр, що за 2 етапи складає 70 Гр класичного фракціонування з урахуванням перерви і першого етапу опромінювання. За наявності метастатичних лімфузулів їх опромінювали паралельно в РОД 2,5 Гр, СОД 40 Гр. При задовільних показниках крові і загальному стані хворого відразу після закінчення опромінювання проводили поліхемотерапію, застосовуючи також імуно- та гормонотерапію. У разі значного регресу первинної пухлини, відсутності віддалених метастазів, через 4 тижні проводили хірургічне посічення меланоми і лімфаденектомію метастатичних лімфузулів. Задовільна переносність хемотерапії, за умови відсутності локальних рецидивів, ускладнень ранового загоєння, загальних і місцевих променевих реакцій, дозволяє позитивно оцінювати розроблений метод лікування місцевоширеніх форм меланоми шкіри.

Лікування генералізованих форм меланоми шкіри починають з поліхемотерапії, імуно- та гормонотерапії. Проводили кілька курсів ПХТ з включенням дакарбазину, карбоплатини, вінбластину, ломустину. Паралельно з проведеним хемотерапії можливе призначення імунотерапії альфа-2-інтерферонами по 3 млн Од./д упродовж 10 днів. У деяких випадках проводили ендолімфатичну імунотерапію з уведенням альфа-2-інтерферонів по 6 млн Од. щодня протягом 5 днів. Призначали гормонотерапію тамоксифеном всередину 40–60 мг/д. Є достатньо даних про наявність синергізму тамоксифену в комбінації з дакарбазином, цисплатиною. При такій схемі лікування ремісії досягнуто в 55 % хворих. Нові дані свідчать, що поєднання дакарбазину з тамоксифеном дає вірогідно кращі лікувальні результати при дисемінованій меланомі, порівняно з призначенням самого дакарбазину, позитивний ефект більш виражений у жінок. Тільки при метастазах у головний мозок лікування починали з його опромінювання на фоні тамоксифену і ломустину (або темодалу), з подальшим приєднанням хемотерапії.

Підводячи загальні підсумки лікування і спостереження хворих можна зробити висновок, що тільки комплексний підхід до проблем терапії меланоми шкіри виправданий, а результати лікування обнадійливі.

П'ятирічна виживаність при комплексному лікуванні меланоми невеликих розмірів складає 70 %. За наявності регіонарних метастазів величина цього

показника різко знижується до 15–20 %, а при виявленні віддалених метастазів прогноз дуже несприятливий. Останній залежить від ряду чинників: розміру пухлини, глибини інвазії, форми зростання, локалізації, наявності метастазів.

Подальші перспективи щодо поліпшення результатів лікування меланоми шкіри залежать від удосконалення і комбінації методів локорегіонарної дії і системної протипухлинної медикаментозної терапії. Уявляється доцільним обґрунтувати застосування комплексу лікувальних дій, в яких одна з головних ролей відводиться променевій терапії.

Н.С. Сергієнко, Л.П. Чибісов,  
С.Н. Сергієнко, О.М. Шкондін, А.А. Лех

Луганський державний медичний університет,  
Луганський обласний онкологічний диспансер

## Первинно-множинні злокісні пухлини: деякі клінічні аспекти в мешканців Луганської області

## Primarily multiple malignant tumors: some clinical aspects in residents of Lugansk region

**Summary.** The analysis of the findings about manifestations and dynamics of different variants of primarily multiple malignant tumors (PMMT) in residents of Lugansk region showed that PMMT were more frequent in elderly patients. In men, this disease developed earlier than in women. Synchronous and metachronous variants of PMMT occur equally. Five- and ten-year survivals are poorer in men than in women, which can be explained by more malignant character of the disease.

**Key words:** primarily multiple malignant tumors, life span.

**Резюме.** Анализ результатов исследования проявлений и динамики разных вариантов первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) у жителей Луганской области показал, что чаще ПМЗО возникают у пожилых пациентов.

У мужчин эта патология развивается в более раннем возрасте, чем у женщин. Синхронные и метахронные варианты ПМЗО встречаются практически в одинаковых пропорциях. Уровни показателей 5- и 10-летней выживаемости у мужчин заметно уступают таковым у женщин, что можно трактовать как более злокачественный характер течения заболевания у мужчин.

**Ключевые слова:** первично-множественные злокачественные опухоли, длительность жизни.

**Ключові слова:** первинно-множинні злокісні пухлини, тривалість життя.

Ще наприкінці 90-х років минулого сторіччя первинно-множинні злокісні пухлини (ПМЗП) вже були названі серед найактуальніших проблем онкології [1–3]. Неможливо не погодитися з думкою багатьох авторів [4, 5], що в безлічі патогенетичних факторів виникнення й розвитку такого варіанта злокісного пухлинного процесу чітко вирізняється двоєдина причинна ситуація. Зокрема, це значні негативні зсуви в екологічному статусі, наприклад, підвищення радіаційного фону, соціально-психологічні катаклізми, що призвели до виникнення й розвитку другої етіологічної складової — порушення імунологічного статусу, її різні зсуви гомеостазу [6, 7].

Було проаналізовано результати дослідження проявів і динаміки різних варіантів ПМЗП у 129 осіб, які перебували на диспансерному обліку в Луганському обласному клінічному онкологічному диспансері з 1992 року. Діагноз ПМЗП ставили, спираючись на дані клінічного обстеження, багатокомпонентної інструментальної, променевої діагностики (рентгенологічних і радіонуклідних досліджень, ультразвукової, магнітнорезонансної і комп'ютерної томографії), а також лабораторних тестів. Усі випадки ве-рифіковані гісто- або цитологічно.

Середній вік пацієнтів з уперше встановленою ПМЗП склав  $64,2 \pm 2,3$  року, дорівнюючи в чоловіків  $62,1 \pm 1,8$ , в жінок —  $66,3 \pm 2,1$  року ( $\rho < 0,05$ ).

Дані про хронологічний розвиток ПМЗП у хворих різної статі представлено в табл. 1.

Наведені дані відбувають здебільшого випадки синхронного варіанта ПМЗП, порівняно з її метахронними формами (відповідно 68 та 61 випадок). Досить несуттєво вони відрізняються і з огляду на стать пацієнтів.

У табл. 2 наведено дані про локалізацію пухлин, що виникли первинно. При цьому в разі синхронного варіанта ПМЗП первинно встановлено формую вважали локалізацію, ідентифіковану раніше хронологічно, хоча зрозуміло, що реально вона могла з'явитися пізніше, ніж вторинно виявлена пухлина.

Переважна більшість ПМЗП виникли у хворих на рак шкіри — 53 (41,1 %), при цьому співвідношення між чоловіками і жінками було неоднаковим (відповідно 41,7 та 34,4 %). Другою за чисельністю виявилася група пацієнтів з ураженнями репродуктивних органів — 33 (25,6 %) особи. Привертає увагу, що

серед чоловіків ПМЗП на фоні раку репродуктивних органів виники лише в 4,6 % випадків, тоді як серед жінок — майже в половині спостережень — 30 (46,9 %) осіб. Істотно рідше ПМЗП виявляли у хворих на рак органів травної, дихальної та сечовидільної систем — відповідно 16 (12,4 %), 9 (7,0 %) та 6 (4,6 %) спостережень, зокрема серед чоловіків — у такій самій послідовності — 13 (20,0 %), 7 (10,8 %), 5 (7,7 %), тоді як серед жінок — 3 (4,7 %), 2 (3,0 %) та 1 (1,6 %) випадок.

Характеристика локалізації вторинно виявленого злюкісного процесу (табл. 3) відрізнялася тим, що найчисленнішою визнана група пацієнтів з ураженням органів травної системи — 34 (26,4 %) особи, зауважимо, що серед чоловіків таку локалізацію визначено в 24 (36,94 %) випадках, а серед жінок — лише в 10 (15,64 %). Майже вдвічі зросла питома вага пацієнтів з локалізацією пухлини в органах дихальної та сечовидільної систем (13,2 і 7,8 %), що спостерігалося серед хворих обох статей. Частість же виявлення пухлин у репродуктивній системі та шкірі зменшилася порівняно з первинно виявленими локалізаціями до 21 % у кожній. Втім серед пацієнтів група хворих з пухлинами репродуктивної системи залишалася, як і раніше, найчисленнішою — 24 (37,5 %) людини.

Відзначено зміни структури ураження окремих органів у кожній з перелічених систем: у травній системі збільшилася частість ураження шлунка, і особливо кишечника, причому ця тенденція стосується переважно жінок.

Певно, є підстави вважати, що одним із показників злюкісності пухлининого процесу є тривалість життя пацієнта після встановлення діагнозу.

Таблиця 1

*Хронологічна характеристика первинно-множинних злюкісних новоутворів*

Хворі	Друга локалізація			Три і більше локалізацій			Разом
	синхронно	метахронно	усього	синхронно	метахронно	усього	
Чоловіки	33	30	63	2	-	2	65
Жінки	29	29	58	4	2	6	64
Разом	62	59	121	6	2	8	129

Таблиця 2

*Локалізація первинних злюкісних новоутворів*

Хворі	Система														Ендокринна	Інші локалізації	Разом				
	дихальна			травна				сечовидільна			репродуктивна										
	Гортань	Легені	Усього	Губи	Язик	Стравохід	Шлунок	Кишечник	Усього	Нирки	Сечовий міхур	Усього	Передміхурова залоза	Матка	Яєчники	Грудні залози	Усього				
Чоловіки	3	4	7	2	3	1	2	5	13	2	3	5	2	-	-	1	3	1	31	5	65
Жінки	-	2	2	-	1	-	-	2	3	1	-	1	-	15	1	14	30	2	22	4	64
Разом	3	6	9	2	4	1	2	7	16	3	3	6	2	15	1	15	33	3	53	9	12

Таблиця 3

## Локалізація вторинних злюкісних новоутворів

Хворі	Система																Ендокринна	Шкіра	Інші локалізації	Разом				
	дихальна				травна				сечовидільна				репродуктивна											
	Гортань	Легені	Усього		Губи	Язык	Стравохід		Шлунок	Кишечник		Усього	Нирки	Сечовий міхур		Передміхурова залоза	Матка	Яєчники	Грудні залози	Усього	Ендокринна	Шкіра	Інші локалізації	Разом
Чоловіки	2	11	13	-	3	2	9	10	24	1	6	7	4	-	10	1	13	4	1	14	65			
Жінки	-	4	4	-	-	-	4	6	10	1	2	3	-	10	1	13	24	5	14	4	64			
Разом	2	15	17	-	3	2	13	16	34	2	8	10	4	10	1	13	28	6	28	6	129			

Таблиця 4

## Виживаність пацієнтів з ПМЗП

Термін, років	Стать	Локалізація, система																		Ендокринна	Шкіра	Інші локалізації	Разом		
		дихальна				травна				сечовидільна				репродуктивна											
До 1	Чол.	-	4	4	-	-	1	2	1	4	-	-	-	3	-	-	-	3	-	1	2	14			
	Жін.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	1	1	3		
1-3	Чол.	2	6	8	2	-	-	2	4	8	-	1	1	-	-	-	-	1	3	4	-	4	-	22	
	Жін.	-	2	2	-	-	-	1	4	5	-	-	-	-	-	-	-	1	3	4	-	4	-	15	
4-5	Чол.	1	-	1	1	1	-	1	-	3	-	1	1	1	-	-	-	1	3	4	-	4	-	8	
	Жін.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3	4	-	4	-	5	
6-9	Чол.	-	-	-	-	-	-	3	1	4	-	1	1	1	-	-	-	-	1	3	7	-	2	-	7
	Жін.	-	1	1	-	-	-	-	2	2	-	-	-	-	-	-	-	3	1	3	7	1	2	-	13
10-15	Чол.	-	2	2	-	-	-	-	-	-	1	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	5	
	Жін.	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	3	3	3	-	2	-	6	
Понад 15	Чол.	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	1	-	-	-	2	
	Жін.	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	1	-	-	-	-	-	1	1	-	1	-	-	4	
Разом		3	15	18	3	1	1	11	13	29	2	4	6	4	6	1	14	25	2	20	4	104			

Серед хворих з ПМЗП від прогресування хвороби померли 104 (80,6 %) особи. У табл. 4 наведено основні відомості про цих пацієнтів: локалізація процесу (за вторинно встановленою пухлиною), термін летального кінця та стать.

У перші 5 років летальний кінець відзначено в 67 (64,4 %) спостереженнях, понад 10 років прожили 12 (11,5 %) людей. Рівні показників 5- і 10-річної виживаності були вищими — 64,1 та 43,8 %. Така тенденція зберігалася також при порівнянні тривалості життя серед пацієнтів чоловічої та жіночої статі при виникненні вторинних пухлин в аналогічних системах і органах. Так, у разі виявлення другої пухлини в органах репродуктивної системи у перші 5 років загинули всі 4 пацієнти-чоловіки, причому 3 з них не

прожили ї 1 року. Серед 24 жінок з ураженням органів цієї системи в перші 5 років через прогресування хвороби загинули лише 8 (33,3 %), 4 (16,7 %) прожили понад 10 років. Аналогічні результати отримано при порівнянні таких же показників пацієнтів з ураженням органів травної, дихальної та сечовидільної систем.

Аналіз отриманих результатів дозволив нам зробити попередні висновки. Найчастіше ПМЗП виникають у пацієнтів похилого віку (понад 60 років), хоча за останнє п'ятиріччя вимальовується тенденція до «омолодження» цього процесу. В осіб чоловічої статі ПМЗП виникає у більш ранньому віці, ніж у жінок. Синхронні та метахронні варіанти ПМЗП відзначалися практично в одинакових пропорціях.

У чоловіків ПМЗП виникали на фоні злюкісних пухлин (в міру убування): шкіри, органів травлення та дихання. Серед жінок зазначені структурні характеристики були іншими: на першому місці — пухлини репродуктивної системи, на другому — шкіри. Вторинно виявлені пухлини в чоловіків локацізувалися частіше в органах травної та дихальної, у жінок — репродуктивної та травної систем.

Величини показників 5- та 10-річної виживаності в чоловіків помітно поступалися таким у жінок, що можливо трактувати як більш злюкісний характер перебігу ПМЗП у чоловіків.

### Література

1. Павличева А.А., Аминодова И.П. // Рос. онкол. журн. — 2002. — № 6. — С. 33–37.
2. Сегедин Р.Е., Зеркалов Л.В., Шаплыгин Л.В. // Онкодиспансер. — 2007. — Т. 5–9.
3. Соркин В.М. // Онкодиспансер. — 2000. — Т. 2, № 3. — С. 157–161.
4. Моисеенко В.М. // Вопр. онкодиспансера. — 2004. — Т. 50, № 2. — С. 149–156.
5. Сельчук В.Ю. Первично-множественные злокачественные опухоли (клиника, лечение, закономерности развития): дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1994.
6. Соркин В.М. // Онкодиспансер. — 2001. — Т. 3, № 2–3. — С. 136–138.
7. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х. Первично-множественные злокачественные опухоли: Рук-во для врачей. — М.: Медицина, 2000. — 336 с.
8. Teixeira M.R., Pandis N., Bardi G. // Genes, Chrom. & Cancer. — 1997. — Vol. 18. — P. 170–174.

В.В. Синайко<sup>1</sup>, В.В. Ошарин<sup>1</sup>,  
И.И. Минайлло<sup>1</sup>, Н.А. Артемова<sup>1</sup>,  
Л.А. Фурманчук<sup>1</sup>, Ю.Г. Шанько<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»,

<sup>2</sup>ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,  
Минск, Республика Беларусь

### Эскалация дозы лучевой терапии путем сочетания внутритканевого и дистанционного методов облучения при комбинированном лечении больных глиальными опухолями головного мозга

### Radiation therapy dose escalation using combination of intra-tissue and distant irradiation at multimodality treatment for brain tumors

**Summary.** Post-operative (combination of intra-tissue and distance) radiation therapy for glial brain tumors using traditional and hypofractionated modes at dose escalation up to 80 Gy significantly improves the treatment outcome in patients with glioblastoma (grade IV) as well as the 2- and 3-year survival from 5 to 32 % and from 0 to 16 % ( $p<0.05$ ). The tendency to improvement of the long-term results is observed in patients with more differentiated tumors (grade II and III) who were administered this combination ( $p>0.75$ ).

**Key words:** glial brain tumors, combination treatment, post-operative combination radiotherapy.

**Резюме.** Післяопераційна поєднана (внутрітканинна і дистанційна) променева терапія хворих на глиальні пухлини головного мозку з використанням режимів традиційного

і гіпофракціонованого опромінювання при ескалації дози до 80 Гр дає можливість вірогідно поліпшити результати лікування хворих на гліобластоми (Grade IV), підвищивши їх 2- і 3-річну виживаність з 5 до 32 % і з 0 до 16 % ( $p<0.05$ ). У хворих на більш диференційовані пухлини (Grade II–III) спостерігається тенденція до поліпшення віддалених результатів при такому варіанті комбінованого лікування ( $p>0.75$ ).

**Ключові слова:** глиальні пухлини головного мозку, комбіноване лікування, післяопераційна поєднана променева терапія.

**Ключевые слова:** глиальные опухоли головного мозга, комбинированное лечение, послеоперационная сочетанная лучевая терапия.

Методы лечения большинства больных глиальными опухолями головного мозга (ГО ГМ) до настоящего времени далеки от совершенства. Медиана выживаемости пациентов составляет 36 мес. при анатомических формах глиом (Grade III) и 10–12 мес. при глобластоме (Grade IV) [1], а при низкозлокачественных глиомах (Grade II) с неблагоприятным прогнозом результаты лечения сопоставимы с таковыми при лечении анатомических глиом [2]. Одним из перспективных направлений повышения результатов лечения, как показывает математическое моделирование соответствия радиобиологических параметров клиническим данным, является увеличение суммарных очаговых доз (СОД) облучения опухоли до 74 Гр и более [3].

Поскольку до настоящего времени не получено доказательств улучшения результатов лечения больных высокозлокачественными глиомами при использовании режимов ускоренного фракционирования и гиперфракционирования, в том числе и с эскалацией дозы до 81,6 Гр [4, 5], а результаты использования гиперфракционирования при лучевой терапии (ЛТ) низкозлокачественных глиом находятся в стадии изучения [6], представляется логичным использование режима гипофракционирования для эскалации дозы ЛТ при лечении больных ГО ГМ.

Целью исследования было повышение 5-летних результатов комбинированного лечения больных ГО ГМ с использованием режимов традиционного и гипофракционированного облучения для эскалации дозы путем сочетания внутритканевой и дистанционной ЛТ.

В исследование включено 98 больных ГО ГМ, которым после тотального либо субтотального удаления новообразования был проведен послеоперационный курс ЛТ. У 38 (17 — основной и 21 — контрольной группы) больных были выявлены низкозлокачественные (Grade II) и у 16 (8 — основной и 8 — контрольной группы) — анатомические (Grade III) глиомы, а у 44 (22 — основной и 22 — контрольной группы) — глобластомы (Grade IV).

Различия между группами по полу, среднему возрасту больных и степени удаления опухоли в табл. 1–3 не указаны.

Сочетанная ЛТ проводилась через 2–3 недели после оперативного лечения и включала последовательное использование внутритканевой брахитерапии высокой мощностью дозы (изотоп  $^{192}\text{Ir}$ ) и дистанционной ЛТ с интервалом в 3 недели. Брахитерапия

Таблица 1  
Средний возраст больных глиальными опухолями головного мозга

Подгруппа	Группа		р
	исследуемая	контрольная	
G <sub>II</sub>	41,2 ± 11,4	40,7 ± 13,2	0,89
G <sub>III</sub>	41,6 ± 15,0	40,5 ± 12,2	0,87
G <sub>IV</sub>	50,5 ± 9,2	53,5 ± 9,1	0,27

Таблица 2  
Распределение больных глиальными опухолями головного мозга по полу

Подгруппа	Группа, абс./%				р	
	исследуемая		контрольная			
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины		
G <sub>II</sub>	7/41	10/59	6/29	15/71	0,75	
G <sub>III</sub>	4/50	4/50	3/37,5	5/62,5	1,0	
G <sub>IV</sub>	12/55	10/45	11/50	11/50	1,0	

проводилась в течение 5 дней в РОД = 5 Гр до СОД = 25 Гр. Дистанционную ЛТ выполняли в 2 этапа. На первом использовали РОД = 4 Гр, 1 фракция в день, 5 фракций в неделю до СОД = 20 Гр; на втором, который начинался сразу после первого, РОД = 2 Гр подводили 1 раз в день 5 раз в неделю до СОД = 20 Гр. Биологически эквивалентная доза (TDF – фактор) за весь курс ЛТ составила 80 Гр.

Объем облучения больных различался только на этапе проведения дистанционной ЛТ в РОД = 4 Гр. При высокозлокачественных глиомах (Grade III–IV) облучение ГМ осуществлялось расширенными полями, когда в объем лучевого воздействия включалась остаточная опухоль (если она имелась), послеоперационная киста, зона отека и «зона безопасности», включающая 2 см неизмененной ткани ГМ вокруг вышеописанных структур. У больных низкозлокачественными глиомами (Grade II) на этом этапе в объем облучения включали остаточную опухоль (если она имелась), послеоперационную кисту (без зоны отека) плюс 1–2 см здоровой ткани. На всех остальных этапах ЛТ независимо от степени дифференцировки опухоли в объем облучения также включали остаточную опухоль (если она имелась), только послеоперационную кисту и плюс 1 см здоровой ткани.

У всех больных контрольной группы проводили послеоперационный курс дистанционной ЛТ в РОД = 2 Гр, СОД = 60 Гр.

Результаты лечения оценивались на основании медианы 5-летней выживаемости больных по данным Белорусского онкологического регистра.

Распределение больных глиальными опухолями в зависимости от объема хирургического вмешательства

Удаление опухоли	G <sub>II</sub>		р	G <sub>III</sub>		р	G <sub>IV</sub>		р
	иссл., абс./%	контр., абс./%		иссл., абс./%	контр., абс./%		иссл., абс./%	контр., абс./%	
Тотальное	13/76	14/67	0,74	7/87,5	6/75	1,0	18/82	20/91	0,67
Субтотальное	4/24	7/33		1/12,5	2/25		4/18	2/9	

Основным фактором, влияющим на результаты лечения глиальных форм опухолей ГМ, является степень дифференцировки опухоли, причем снижение последней существенно ухудшает результаты лечения. Так, если медиана выживаемости всех включенных в исследование пациентов с глиомами II степени злокачественности пока не достигнута, то для всех включенных в исследование больных с глиомами III и IV степени злокачественности она составила 47,2 и 10,8 мес. соответственно.

### Результаты лечения больных глиальными опухолями II степени злокачественности

У больных высокодифференцированными глиомами (Grade II) медиана общей выживаемости как в основной, так и в контрольной группах к настоящему времени не достигнута, 3-летняя выживаемость в основной и контрольной группах составила 94 и 80 %, а 5-летняя — 84 и 59 % соответственно. Хотя статистически достоверного увеличения выживаемости пациентов основной группы, в сравнении с контрольной, не получено ( $p = 0,2$ ), тенденция к улучшению значений показателей при эскалации дозы путем сочетанной ЛТ прослеживается достаточно четко. Следует отметить, что при указанных сроках наблюдения сравнивать полученные нами результаты лечения больных высокодифференцированными формами глиом с данными других авторов рано, поскольку медиана выживаемости этой категории больных превышает 7 лет [7].

### Результаты лечения больных ГО III степени злокачественности

У больных анапластическими астроцитомами (Grade III) медиана выживаемости пациентов исследуемой группы еще не достигнута, в то время как в контрольной группе она составила 42,5 мес. Хотя показатели 5-летней выживаемости в основной и контрольной группах отличались почти в 2 раза, составив 60 и 36 % соответственно, вследствие небольшого количества больных статистически достоверных результатов улучшения выживаемости достигнуть не удалось ( $p = 0,75$ ).

### Результаты лечения больных ГО IV степени злокачественности

У пациентов с глиобластомами (Grade IV) медиана выживаемости больных основной группы достигла 13,3 мес. в сравнении с 10,0 мес. — контрольной. Выживаемость 1 и 2 года составила 64 и 16 % в исследуемой и 32 и 5 % в контрольной группе соответственно ( $p = 0,033$ ). Следует отметить, что ни один

Таблица 3

из больных контрольной группы не дожил до 3 лет, в то время как 3- и 4-летняя выживаемость в основной группе к настоящему времени составляет 16 и 5 % соответственно, хотя до 5 лет не дожил ни один больной.

Следует отметить, что полученные нами результаты 2- и 3-летней выживаемости больных глиобластомами существенно превышают результаты, полученные другими авторами [1, 4, 5], что может свидетельствовать о перспективности разработанного метода лечения, по крайней мере у больных с тотально или субтотально удаленными глиомами ГМ высокой степени злокачественности.

Следовательно разработанный метод послеоперационной сочетанной (внутритканевой и дистанционной) ЛТ больных ГО ГМ с использованием режимов традиционного и гипофракционированного облучения при эскалации дозы до 80 Гр позволяет достигнуть 5-летней выживаемости больных высокодифференцированными (Grade II) и анатомическими (Grade III) формами глиом в 84 и 60 % случаев соответственно, а также статистически достоверно улучшить результаты лечения больных глиобластомами (Grade IV), повысив их 2- и 3-летнюю выживаемость с 5 до 32 % и с 0 до 16 % соответственно ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности разработанного метода лечения у больных с тотально или субтотально удаленными глиальными опухолями головного мозга.

### Література

1. Олюшин В.Е. // Нейрохирург. — 2005. — № 4. — С. 41–47.
2. Pignatti F., Van den Bent M., Curran D. et al. // J. Clin. Oncol. — 2002. — Vol. 20. — P. 2076–2084.
3. Burnet N.G. et al. // Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.). — 2006. — Vol. 18, № 7. — P. 578–579.
4. Berg G., Blomquist E. and Cavallin-Stahl E. // Acta Oncol. — 2003. — Vol. 42, № 5/6. — P. 582–588.
5. Nieder C. et al. // Strahlenther. Oncol. — 2004. — Vol. 180, № 7. — P. 401–407.
6. Jeremic B. et al. // Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. — 2003. — Vol. 57, № 2. — P. 465–471.
7. Van den Bent M.J. et al. // Lancet. — 2005 (Sep. 17). — Vol. 366. — P. 985–990.

М.В. Соколовська, В.П. Івчук,  
Д.С. Мечев, Т.М. Говоруха,  
Л.М. Синюшкіна, В.С. Бублик

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

Київська міська онкологічна лікарня

**Перспективи застосування радіомодифікаторів у променевому лікуванні хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини**  
**The prospects of radiomodification application to radiation therapy for oral mucosa cancer**

**Summary.** Application of different techniques of radiation therapy for oral mucosa cancer allows increasing the number

of complete regressions by 16–27%, 3-year survival by 12–32%, relapse-free survival by 17–36%. The tumor sensitization with small irradiation doses is most effective.

**Key words:** oral mucosa cancer, radiomodification, radiation therapy.

**Резюме.** Применение различных методов при лучевом лечении рака слизистой оболочки полости рта позволяет увеличить частоту случаев полной регрессии опухоли на 16–27 %, а 3-годичную общую выживаемость — 12–32 % и безрецидивную выживаемость — на 17–36 %. Наиболее эффективен при этом метод сенсибилизации опухоли малыми дозами облучения.

**Ключевые слова:** рак слизистой оболочки полости рта, радиомодификация, лучевая терапия.

**Ключові слова:** рак слизової оболонки ротової порожнини, радіомодифікація, променева терапія.

Рак слизової оболонки ротової порожнини (РСОРП) протягом останніх 10 років посідає одне з перших місць у структурі онкологічної захворюваності та смертності в нашій країні [1].

Відомо, що променева терапія є основним, а у більшості випадків і єдиним можливим методом лікування для цих хворих. Однак результати традиційного променевого лікування (ПЛ) РСОРП досі залишаються нездовільними. Це зумовлено низькою радіочутливістю пухлин орофарингеальної ділянки, значною поширеністю пухлинного процесу та вираженими променевими ускладненнями радіотерапії. Тому пошук шляхів підвищення радіочутливості пухлин і, відповідно, ефективності їх лікування є актуальним у клінічній радіології.

Одним із важливих напрямів у розв'язанні даної проблеми є використання методів радіосенсибілізації пухлини (радіомодифікації), яких на сьогодні існує значна кількість. Проте, при лікуванні раку ротової порожнини деякі з них мають низьку ефективність, інші — складні для виконання або вимагають додаткової лікувальної апаратури чи застосування високовартісних препаратів і тому малодоступні для широкого використання [2].

Наші дослідження показали, що при радіотерапії хворих на РСОРП найбільш перспективним є застосування таких методів радіомодифікації, як: локальна гіпертермія, внутріпухлинне введення метронідазолу, термохеморадіомодифікація, радіосенсибілізація малими дозами іонізувального випромінення.

Мета роботи — підвищення ефективності ПЛ хворих на РСОРП шляхом використання зазначених методів радіомодифікації пухлини.

Наша робота базується на даних, отриманих при лікуванні 170 хворих на РСОРП II–III стадій, яким проведено ПЛ у радіологічному відділенні Київської міської онкологічної лікарні в 2003–2006 роках.

Серед досліджуваних 140 чоловіків, 30 жінок. Всі пацієнти віком 34–85 років. У 85 хворих (50,0 %) була II стадія (T2N0M0), у решти 85 (50,0 %) — III стадія (T3 N0M0, T1–3 N1M0) пухлинного процесу.

Пухлинне ураження язика було діагностовано у 92 хворих, слизової оболонки дна порожнини рота — у 39, інших локалізацій (слизової щоки, піднебіння, альвеолярного відростка верхньої, нижньої щелеп) —

у 39 осіб. У 96 пацієнтів спостерігали ендофітний характер росту пухлини, у 74 — екзофітний. У всіх морфологічно діагностовано плоскоклітинний рак різного ступеня диференціювання.

Хворі були поділені на чотири групи дослідження по 30 осіб у кожній залежно від застосованих методів радіомодифікації (табл. 1). Контрольну групу складали 50 осіб, яким проводили ПЛ без радіомодифікації.

Вибір варіанта ПЛ і методу радіомодифікації залежав від локалізації та стадії захворювання, гістологічної форми пухлини й ступеня її диференціювання, а також від загального стану здоров'я пацієнта.

Більшості хворих (125) проводили дистанційну променеву терапію (ДПТ), серед них у контрольній групі — 30 осіб, в досліджуваних — 95; поєднану променеву терапію (ППТ) було виконано 45 пацієнтам (20 — в контрольній групі, 25 — в досліджуваних).

Локальну гіпертермію проводили на апараті «Термотрон-РФ-8» — високочастотній ємнісній гіпертермічні установці з частотою 8 МГц — із застосуванням двох круглих електродів діаметром 10 або 14 см. Тривалість процедури складала 40—45 хвилин і проводили її за 15 хвилин до сеансу радіотерапії. Температура в пухлині складала переважно 41—42°C. Сеанси гіпертермії проводили 1—2 рази на тиждень. У середньому за курс лікування виконували 6—8 сесій [3].

Внутріпухлинне введення 0,5 %-вого розчину метронідазолу здійснювали за 15—20 хвилин до опромінювання з розрахунку 0,4—0,6 мл на 1 см<sup>3</sup> пухлинної тканини. Кількість внутріпухлинних введень складала 4—6, залежно від ступеня регресії пухлини. При дистанційних методах лікування введення метронідазолу проводили після підведення дози на пухлину 20 Гр, в осіб, яких лікували ППТ, — на другому етапі лікування перед кожним сеансом контактного опромінювання [4].

При проведенні термохеморадіомодифікації (ТХРМ) сеансу локальної гіпертермії передувало

внутріартеріальне введення (через катетеризовану живильну артерію) 10—15 мг метотрексату. Гіпертермію пухлини виконували одразу після введення хемопрепаруту. Сеанс тривав 30 хвилин при температурі 42—43°C. Потім, через 30 хвилин після закінчення сеансу, пацієнтів опромінювали. Сеанси термохеморадіомодифікації проводили 1—2 рази на тиждень. Всього за курс ПЛ 8—10 процедур ТХРМ, при сумарній дозі метотрексату 100—120 мг [5].

До радіосенсибілізації пухлин малими дозами іонізувального випромінення (РСМД) вдавалися лише при дистанційному опромінюванні пухлини. Так, разову осередкову дозу 2 Гр підводили з двох зустрічних полів по 1 Гр за 2 фракції з кожного поля. При цьому спочатку давали 0,1 Гр, а через 3 хвилини — решту дози (0,9 Гр). Ритм опромінювання — 5 разів на тиждень. Решта умов, зокрема сумарні осередкові дози, відповідали умовам проведення дистанційного опромінення [6].

Усі отримані цифрові дані були опрацьовані за методами варіаційної статистики із застосуванням критерію Стьюдента та  $\chi^2$ -критерію на ЕОМ.

Проведено порівняльний аналіз безпосередніх та віддалених результатів традиційного ПЛ РСОРП з хворими, у яких застосовували певний метод радіомодифікації. Критерієм ефективності безпосередніх результатів лікування була регресія пухлини: повна (100 %), часткова (> 50 %), стабілізація процесу (регресія пухлини < 50 %), пролонгація процесу. При оцінці віддалених результатів були враховані показники загальної та безрецидивної 1-, 2- та 3-річної виживаності.

Аналіз моніторингових даних у групах показав більш високі значення показників повної регресії пухлинного процесу у пацієнтів досліджуваних груп (при проведенні радіомодифікації), ніж у контрольній (табл. 1). Було виявлено, що безпосередньо після завершення повного курсу лікування повна регресія пухлини мала місце при використанні радіомодифікації приблизно у 2/3 випадків (56,7—66,7 %), тоді як у контрольній групі — лише 40,0 %.

Таблиця 1

*Безпосередні результати лікування хворих на РСОРП залежно від методу радіомодифікації та в контрольній групі*

Група	Ступінь регресії пухлини, % (абсолютна кількість)							
	повна		часткова		стабілізація		пролонгація	
	відразу після ПЛ	через 3 місяці	відразу після ПЛ	через 3 місяці	відразу після ПЛ	через 3 місяці	відразу після ПЛ	через 3 місяці
I. ПТ+гіпертермія (n = 30)	66,7 (20/30)	73,3 (22/30)	23,3 (7/30)	20,0 (6/30)	10,0 (3/30)	(2/30)	—	—
II. ПТ+метронідазол (n = 30)	56,7 (17/30)	60,0 (18/30)	26,7 (8/30)	30,0 (9/30)	16,7 (5/30)	6,7 (2/30)	—	3,3 (1/30)
III. ПТ+ТХРМ (n = 30)	60,0 (18/30)	66,7 (20/30)	26,7 (8/30)	23,3 (7/30)	13,3 (4/30)	(2/30)	—	3,3 (1/30)
IV. ПТ+РСМД (n = 30)	60,0 (18/30)	66,7 (20/30)	30,0 (9/30)	30,0 (9/30)	10,0 (3/30)	3,3 (1/30)	—	—
V. Контрольна (n = 50)	40,0 (20/50)	46,0 (23/50)	34,0 (17/50)	30,0 (15/50)	24,0 (12/50)	20,0 (10/50)	(1/50)	4,0 (2/50)

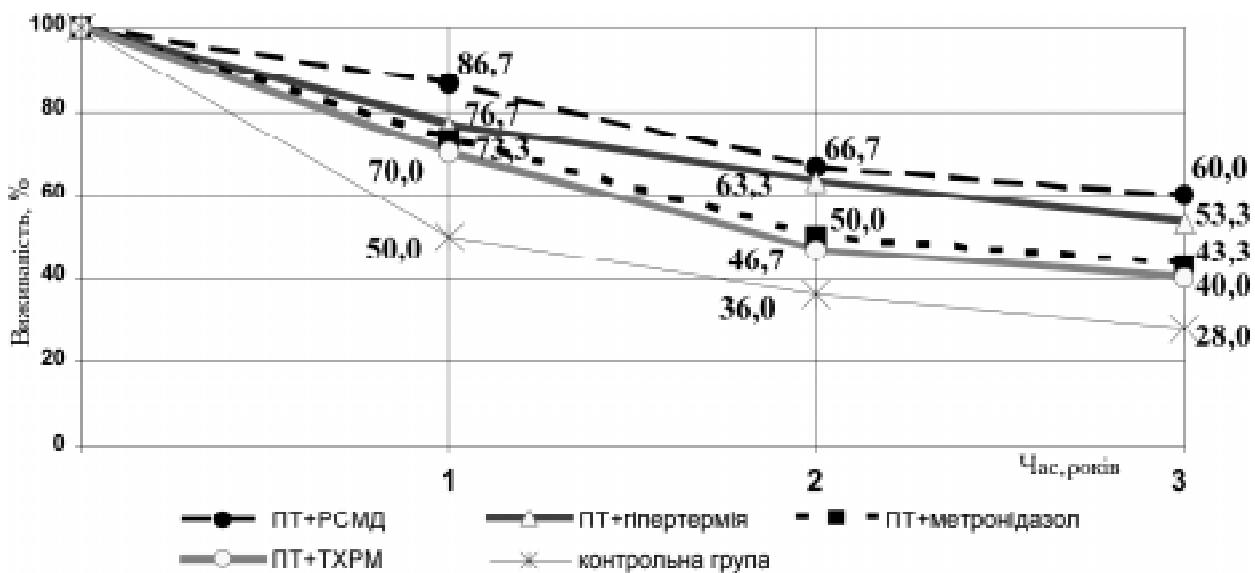


Рис. 1. Загальна виживаність хворих на РСОРП залежно від методу радіомодифікації та в контрольній групі

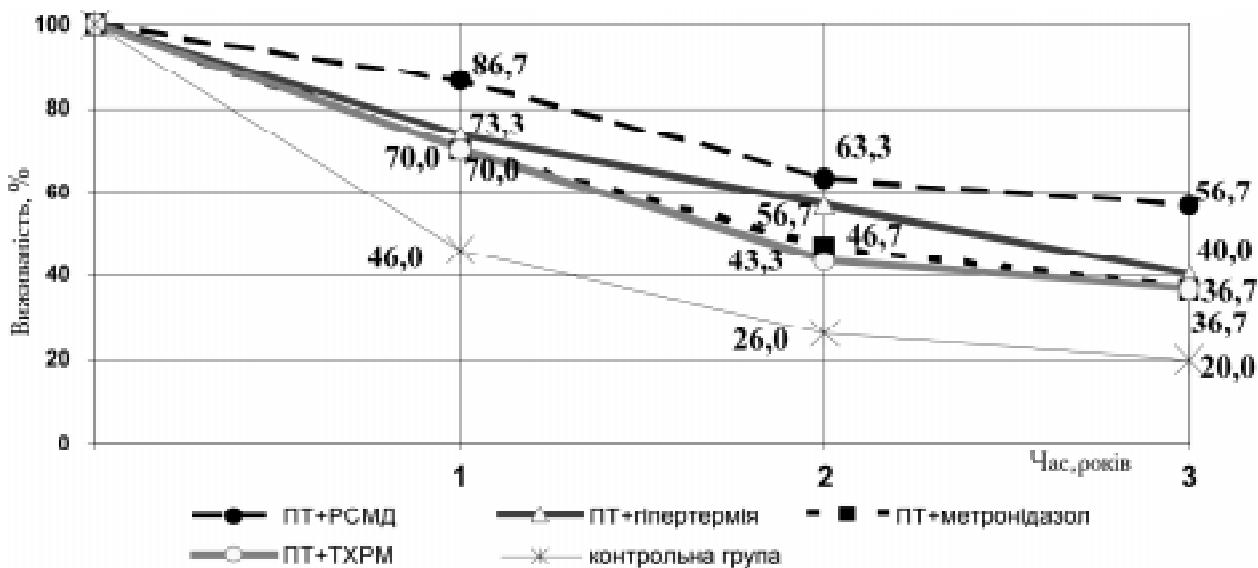


Рис. 2. Безрецидивна виживаність хворих на РСОРП залежно від методу радіомодифікації та в контрольній групі

Так, найвищих значень показники повної регресії пухлини досягли при проведенні опромінювання на фоні локальної гіпертермії — 66,7 % ( $\rho_{I-V} < 0,05$ ). При внутріпухлинному введенні метронідазолу зафіксовано таке значення — 56,7 % ( $\rho_{II-V} < 0,05$ ). Ефективними виявилися також радіосенсибілізація малими дозами іонізувального випромінення та термохеморадіомодифікація — по 60,0 % ( $\rho_{III-V} < 0,05$ ,  $\rho_{IV-V} < 0,05$ ).

Через 3 місяці після завершення ПЛ повна регресія також була більшою при використанні радіомодифікаторів: від 60,0 до 73,3 %, залежно від методу, проти 46,0 % — при традиційному опромінюванні ( $\rho_{I-V} < 0,05$ ).

Разом з тим, у досліджуваних групах ми відмітили нижчі величини показників часткової регресії (23,3–30,0 проти 34,0 %) та стабілізації пухлинного

процесу (10,0–16,7 проти 24,0 %). Через 3 місяці ці пропорції не змінилися.

Отже, радіомодифікація пухлини, незалежно від методу, забезпечує повнішу пухлинну відповідь на опромінювання на відміну від традиційного ПЛ без радіомодифікації.

Порівнюючи віддалені результати ПЛ, можемо також вказати на істотно кращі показники при лікуванні хворих із застосуванням радіомодифікаторів, ніж при традиційному ПЛ (рис. 1). Так, трирічна загальна виживаність у досліджуваних групах становила:  $53,33 \pm 9,11\%$  — при проведенні локальної гіпертермії,  $43,33 \pm 9,05\%$  — при внутріпухлинному введенні метронідазолу (на 10 % нижче),  $40,0 \pm 8,5\%$  — при ТХРМ (на 13 % нижче, ніж в I та на 3 % менше, ніж у II групі) та  $60,00 \pm 8,94\%$  — при РСМД (на 6–20 % вище, ніж в інших досліджуваних групах).

У контрольній групі 3 роки прожили  $28,00 \pm 6,35$  % осіб. Різниця в значеннях показників I та IV досліджуваних груп порівняно з контрольною — статистично вірогідна ( $\rho_{I,IV-V} < 0,05$ ). В інших групах (при внутріпухлинному введенні метронідазолу та ТХРМ) спостерігається тенденція до поліпшення результатів.

Аналіз даних безрецидивної виживаності, що є одним із показників якості життя хворих, показав, що без ознак рецидиву захворювання 3 роки прожили лише  $20,00 \pm 5,66$  % хворих контрольної групи, що на 17–36 % менше відповідних величин показників у досліджуваних групах. Найвища безрецидивна виживаність мала місце при РСМД —  $56,67 \pm 9,05$  % ( $\rho_{IV-V} < 0,05$ ) (рис. 2). Це на 16–20 % більше безрецидивної виживаності при інших методах радіомодифікації. Так, при проведенні гіпертермії цей показник становив  $40,00 \pm 8,50$  %, при ТХРМ та внутріпухлинному введенні метронідазолу —  $36,67 \pm 8,80$  % ( $\rho_{I-II, I-III} > 0,05$ ).

Різниця між показниками безрецидивної виживаності хворих при застосуванні гіпертермії, внутріпухлинного введення метронідазолу та термохеморадіомодифікації не є вірогідною, що вказує на рівноцінність даних методів.

Таким чином, як показує наше дослідження, застосування вищезазначених методів радіомодифікації пухлини при ПЛ хворих значно підвищує чутливість новоутвору до променевого впливу та, відповідно, його локальний контроль.

Таким чином, використання радіомодифікаторів дає можливість досягти повної регресії пухлини в 16–27 % випадків частіше (залежно від методу радіомодифікації), ніж при ПЛ без радіомодифікації.

Застосування досліджуваних методів радіомодифікації у хворих на РСОРП збільшує трирічну загальну виживаність хворих на 12–32 %, а трирічну безрецидивну виживаність — на 17–36 % (залежно від методу) порівняно з проведеним традиційного ПЛ. Виявлено, що найефективнішим серед використаних методів радіомодифікації є метод сенсиблізації пухлини малими дозами іонізувального випромінення. Найменша ефективність лікування спостерігалася при термохеморадіомодифікації, оскільки токсичність даного методу для хворих перевищує його корисність.

Отже, використання таких методів радіомодифікації, як сенсиблізація пухлини малими дозами іонізувального випромінення, локальна гіпертермія та внутріпухлинне введення метронідазолу допомогли у визначенні серед досліджуваних методів найбільш ефективних, що є важливим стимулом для їх широкого використання в клінічній практиці.

## Література

1. Федяев И.М., Байрыков И.М., Белова Л.П. и др. Злокачественные опухоли челюстно-лицевой области. — М.: Мед. книга, 2000. — 160 с.
2. Образцов И.Г., Бердова Т.Л., Кальбус И.О. та ін. // УРЖ. — 2005. — Т. XIII, вип. 3. — С. 358–361.
3. Курпешев О.К., Бердов Б.А. // Рос. онкол. журн. — 1999. — № 2. — С. 48–52.
4. Испенкова Н.Е., Шенталь В.В., Панин М.Г. и др. // Стоматол. — 2001. — Т.80, №6. — С. 42–44.
5. Stephens F.O., Kalnins I.K., Crea P. et al. // Surg., Gynecol., Obstetr. — 1981. — Vol. 152, № 6. — P. 816–818.
6. Каленко Г.С., Сланина С.В., Тырсина Е.Г. и др // Гиг. и санитар. — 2001. — № 3. — С. 14–16.

I.B. Сокур, В.Н. Демченко, А.В. Марченко, А.Н. Фруль

Херсонський обласний онкологічний диспансер  
**Клінічні підходи до лікування неопераційних форм раку шийки матки**

## Clinical approaches in treatment of patients with inoperable cervical cancer

**Summary.** There were presented results of chemoradiation therapy with application of hyperbaric oxygenation and antibacterial therapy in patients with inoperable cervical cancer.

We've performed that this treatment combination allows to increase the treatment efficacy, decrease the toxicity, and improve the quality of life of the patients'.

**Key words:** cervical cancer, chemo-radiation therapy, hyperbaric oxygenation.

**Резюме.** Представлены результаты химиолучевого лечения неоперабельных форм рака шейки матки (РШМ) с использованием гипербарической оксигенации и антибактериальной терапии.

Показано, что данная схема позволила повысить эффективность лечения РШМ, снизить токсичность и улучшить качество терапии больных.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, химиолучевая терапия, гипероксигенация.

**Ключові слова:** рак шийки матки, хемопроменева терапія, гіпероксигенация.

У лікуванні хворих з неоперабельними формами раку шийки матки (РШМ) все більшого значення приділяють методам підсилення дії променевої терапії (ПТ), як правило, призначеним радіомодифікаторів.

Втім немаловажним є своєчасне включення в комплексне лікування інших методів дії на пухлину. Патогенетично обґрутованим є призначення оксигенотерапії або гіпербаричної оксигенациї (ГБО). Іпоксія, в стані якої перебувають пухлинні клітини, реалізує ряд небажаних патологічних механізмів, що перешкоджають повноцінній відповіді на проведення хемопроменевої та антибактеріальної дії, а саме — порушення мікроциркуляції в ураженому пухлиною органі, розвиток гнійно-септичних ускладнень, зниження чутливості пухлини до іонізувального випромінення. З гіпербаричною оксигенациєю щодо швидкості настання клінічного ефекту не може порівнюватися жоден метод корекції системного або регіонарного порушення забезпечення тканин киснем, що є особливо актуальним для онкогінекологічної групи хворих з анемією (внаслідок ендогенної інтоксикації і крововтрат).

Крім того, при лікуванні хворих на РМШ важливо враховувати призначення її етіотропної терапії, що суттєво впливає на результати. Незважаючи на вірусну теорію розвитку РМШ в усіх обстеженях

*Оцінка результатів після закінчення I етапу лікування*

Критерій	Групи лікування				
	(хемопроменева + ГБО + антибактеріальна)		(хемопроменева + ГБО)		
	абс.	%	абс.	%	
<b>Оцінка ступеня регресії пухлини</b>					
<b>Регресія</b>					
повна	1	11,1	0	0	
часткова					
стабілізація процесу	3	33,3	5	50	
погіршення	0	0	1	10	
<b>Характер виділень зі статевих шляхів</b>					
скудні	7	77,7	1	10	
водянисті (лімфорея)	2	22,2	2	20	
сильні слиз.-гнійні	0	0	7	70	
<b>Вираженість бальового синдрому</b>					
виражений	0	0	1	10	
помірний	0	0	2	20	
відсутній	9	100	7	70	
<b>Променеві реакції</b>					
загальні (слабкість, погіршення стану)	3	33,0	7	70	
цистит	0	0	0	0	
ентероколіт	2	22,2	4	40	
епітеліїт	3	33,3	5	50	
<b>Оцінка якості життя, бал</b>					
90-100	7	77,7	5	50	
80	1	11,1	4	40	
70	1	11,1	1	10	

хворих виявлена «мікст інфекція», що, як правило, містить в собі сполучення кількох з перелічених збудників (трихомоніазу, гарднерельозу, міко, уреаплазми, хламідіозу, патогенних бактерій і вірусів). Тому лікування РШМ повинно починатися з тієї супутнотої патології, яка передувала захворюванню і буде погіршувати її ускладнювати його перебіг без відповідної корекції.

Метою дослідження було підвищення ефективності лікування та якості життя хворих з неоперабельними формами РШМ. У дослідження включено 19 хворих з діагнозом РШМ II–III ст. Середній вік хворих — 42 роки.

У всіх хворих діагноз верифікований морфологічно. У досліджуваній групі в 88,9 % випадків діагностовано плоскоклітинний рак, у 11,1 % виявлено аденоакантокарциному. В контрольній групі в 100 % випадків виявлено плоскоклітинний рак.

У досліджувану групу включено 9 хворих, у контрольну — 10.

Усім пацієнткам до початку лікування проведено дослідження бактеріальної флори методом РІФ та ІФА, а також зроблені посіви на бактеріальну флуору і чутливість до антибіотиків.

Пацієнткам контрольної і досліджуваної груп ПТ виконували в статичному режимі з двох протилежних полів 16 × 16; 18 × 18, РОД у т. В — 2 Гр, СОД в т. В — 30 Гр (I етап лікування).

Усім пацієнткам проводили радіомодифікацію з першого дня ПТ за схемою: цисплатина — 50 мг в/в та цитоген — 200 м в/в, 1 раз на добу протягом 3 тижнів.

У досліджуваній групі вже на догоспітальному етапі призначали антибактеріальну противірусну терапію з урахуванням індивідуального підбору схем залежно від виявлених інфекцій.

При виявленні гарднерельозу, трихомоніазу призначали орнідазол у 1-й день — 2 табл. на ніч, потім по 1 табл. 3 рази на день впродовж 9–10 днів; свічки «Тержинан» по 1 свічці 1 раз на ніч вагінально.

При виявлені урехламідійної інфекції — з 1-го по 5-й день сумамед (0,25 г) в 1-й день 4 капсули на ніч, далі протягом 4 днів — по 1 капсулі 2 рази на день і одночасно доксициклін (0,1 г) по 2 капсули на ніч у перший день, наступні 4 дні — по 1 капсулі 2 рази на день. З 6-го по 20-й день абактал (0,4 г) по 2 табл. 2 рази на день.

Призначали вагінально свічки «Тержинан» по 1 на ніч, № 10. Лікування проводили на фоні гепатопротекторів, антимікотичних препаратів, еубіотиків.

Усім пацієнткам досліджуваної групи призначали один з імуномодуляторів (ербісол, поліоксидоній, імунофан) з 1-го дня променевої терапії.

Місцево проводили лікування протфенолазидом — після закінчення лікування інtrавагінальними свічками за схемою: 3 мл розчину протфенолазиду, розведеного в 20 мл фізіологічного розчину у вигляді вагінальних тампонів, 2 рази на день протягом 14 днів; після двотижневої перерви — повторний курс.

При виявлені вірусу папіломи людини (ВПЛ) — 2-го типу, призначали противірусну терапію ацикловіром, імуномодуляторами.

Водночас з 1-го дня ПТ пацієнткам обох груп проводили сеанси гіпербаричної оксигенації у дозі 0,3—1,2 АТІ, кількість сеансів — 15.

Був рекомендований індивідуальний режим, що залежав від віку, супутної соматичної патології і загального стану хворої, який підбирали лікар детоксиколог.

Після закінчення I етапу лікування проводили комплексну оцінку його ефективності, яка відображенна в таблиці.

Критеріями ефективності були результати клінічного огляду: зміна первинної пухлини, динаміка змін інфільтрації параметрія. За критеріями ВООЗ 1996 року оцінювали вираженість променевих реакцій та якість життя (за шкалою Карновського).

Порівняльний аналіз отриманих результатів проводили за двома основними критеріями: переносність та ефективність лікування. Головним показником вважали ступінь резорбції пухлини. У досліджуваній групі в 6 (66,6 %) пацієнток після I етапу лікування пухлина стала операбельною і було проведено радикальну пангістеректомію за Вертгеймом.

Порівняно з контрольною групою, цей показник вище на 26,6 %. Завдяки призначенню специфічної, індивідуально підібраний антибактеріальній терапії, вдалося провести повну санацию ураженого осередку і тим самим зменшити запальну реакцію в уражених тканинах, що ліквідувало больовий синдром в 100 % випадків та істотно змінило характер виділень зі стацевих шляхів.

Вираженість променевих реакцій, як загальних так і місцевих, у досліджуваній групі значно нижча, ніж у контрольній, що зумовлено позитивним впливом ГБО. Призначення ГБО в досліджуваній групі поліпшило показник якості життя. У 77,7 % хворих він дорівнює 90—100 балів, що на 27,7 % вище за показник у контрольній групі.

Таким чином, можна зробити висновок, що підхід до лікування РШМ має бути комплексним, індивідуальним, має складатися з участю ряду фахівців: радіолога, гінеколога, імунолога, детоксиколога.

Призначення правильно підібраної супутньої терапії дозволило підвищити рівень чутливості пухлини до іонізувального випромінення, знизити відсоток ток-

сичних проявів хемопроменевого лікування і поліпшити якість життя пацієнток.

## Література

1. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями // Под ред. В.И. Ческова. — М: Медицина, 1989.
2. Гипербарическая оксигенация неотложных состояний // Под ред. Ю.В. Исакова. — М., 1988. — С.141.
3. Интенсивная терапия, реаниматология, анестезиология // Под ред. А.З. Маневича, А.Д. Плохого. — 2002. — С. 379.

Р.М. Спузяк<sup>1</sup>, О.В. Панов<sup>2</sup>, С.В. Чеканова<sup>2</sup>,  
В.О. Стегній<sup>1</sup>, М.Є. Слабодчиков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра радіології та радіаційної медицини Харківського Національного медичного університету,

<sup>2</sup> ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України, Харків

## Можливості рентгеноендоскопічного дослідження в диференційній діагностиці вторинних уражень легень Capabilities of x-ray endoscopy in differential diagnosis of secondary lung lesions

**Summary.** The capabilities of x-ray endoscopy in diagnosis of metastases to the lungs were assessed. Bronchoscopy with transbronchial biopsy (TBB) were performed under fluoroscopic control, transthoracic puncture - under fluoroscopic and ultrasound control. Differential diagnosis of metastases to the lungs should be based on complex radiology and morphology investigation. The method of choice for verification of peripheral neoplasms in the lungs should be bronchoscopy with TBB.

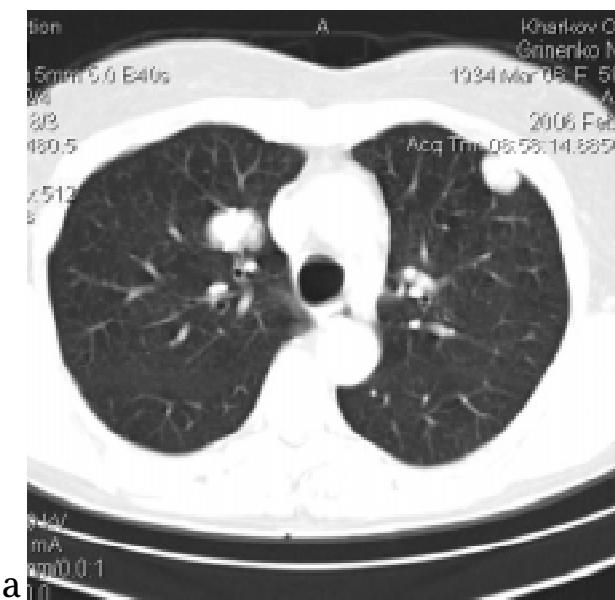
**Key words:** metastases, lungs, bronchoscopy, transbronchial biopsy, transthoracic puncture.

**Резюме.** Проведена оцінка можливостей рентгеноендоскопічного дослідження в діагностіці метастатических поражень легень. Виконувалася бронхоскопія з трансбронхиальними біопсіями (ТББ) под контролем рентгеноскопії, трансторакальним пункциє под контролем рентгеноскопії та УЗІ. Дифференціальна діагностика метастатических поражень легень має базуватися на комплексній лучевій та обов'язкової морфологічній дослідження. Методом вибора в отриманні матеріала для перевірки периферичних новообразувань легень має бути бронхоскопія з ТББ.

**Ключові слова:** метастази, легкі, бронхоскопія, трансбронхиальна біопсія, трансторакальна пункция.

**Ключові слова:** метастази, легені, бронхоскопія, трансбронхиальна біопсія, трансторакальна пункция.

Останнім часом спостерігається тенденція до зростання захворюваності на рак [1, 2]. Першим проявом онкологічного захворювання часто є вторинні ураження, серед яких одне з перших місць посідають патології легені. Променеві методи дослідження залишаються провідними у визначені будь-якої хвороби, зокрема метастатичних уражень легень. Звичайної рентгенографії буває достатньо при визначені численних осередків метастатичного ураження за наявності онкологічного анамнезу. Проте, диференційна діагностика осередкових уражень легень без відомого первинного осередку, та, особливо, при солітарних вогнищах є достатньо складною, бо рентгенологічна



а



б

Рис.1. Дослідження КТ ОГК: а — КТ —поодинокі тіні легень, метастази (?); б — ТТП субплеврального осередку ураження верхньої частки лівої легені. Метастаз аденохістозного раку



Рис. 2. Трансторакальна пункция субплеврального утвору нижньої частки правої легені. Метастаз гіпернефроми

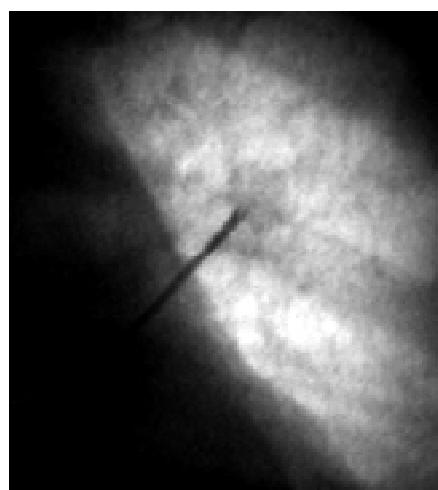


Рис. 3. Щипцева ТББ осередку ураження у навколо-корінній зоні лівої легені. Метастаз РГЗ



Рис. 4. Трансбронхіальна біопсія осередкової тіні у пла-щовій зоні правої легені: метастаз лейоміосаркоми

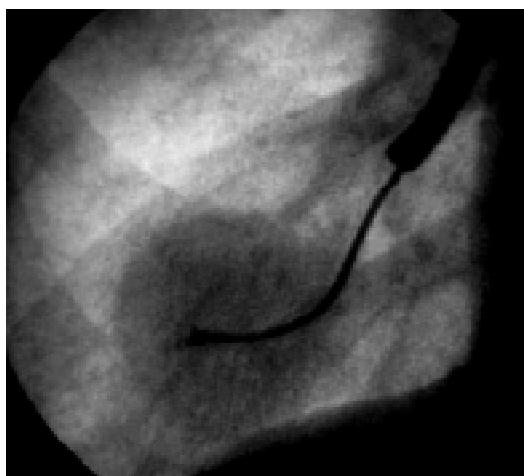


Рис. 5. Трансбронхіальна біопсія новоутвору нижньої частки правої легені: метастаз світлоклітинного раку нир-ки

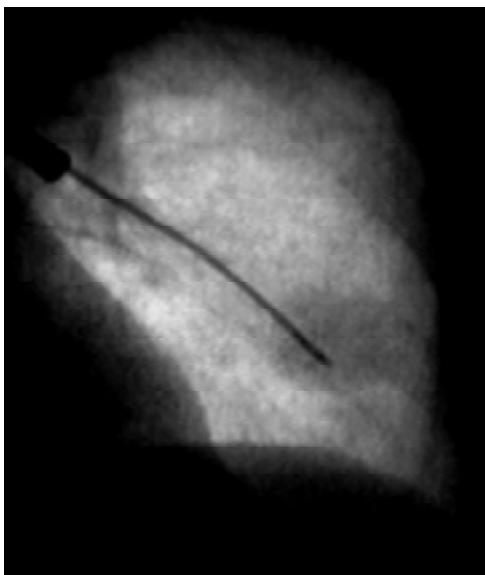


Рис. 6. Трансбронхіальна біопсія новоутвору нижньої частки лівої легені: метастаз медулярного раку щитоподібної залози

семіотика їх, навіть із застосуванням комп'ютерної томографії, є неспецифічною [3, 4]. Тому визначення легеневих метастазів має базуватися на морфологічному дослідженні матеріалу із зон ураження, що дозволить не тільки підтвердити метастатичну природу змін, а й нерідко визначити первинну пухлину. Одним із шляхів отримання морфологічного матеріалу з легень є трансбронхіальна біопсія (ТББ) [5, 6]. Тому метою нашої роботи стала оцінка можливостей рентгеноендоскопічного дослідження у діагностиці метастатичних уражень легень.

Комплексне обстеження проведено 1045 хворим віком 23–83 роки з периферичними новоутворами легень. Всім їм проведено звичайне рентгенологічне дослідження, яке у 616 пацієнтів доповнювали комп'ютерною томографією. Підозра на метастатичне ураження легень виникла у 83 випадках. Матеріал для верифікації змін отримано шляхом бронхоскопії з ТББ під рентгенологічним контролем у 65 осіб; 19 — проведено трансторакальну пункцию (ТТП) під рентгенологічним контролем та 9 — тонкоголкову аспіраційну біопсію під контролем УЗД. Перевагу тому чи іншому методу забирання морфологічних зразків віддавали залежно від розмірів, інтенсивності тіні та локалізації новоутвору. При низькій інтенсивності тіні використовували розроблену методику контрастного підсилення шляхом суперселективної бронхографії водорозчинною контрастною речовиною [7]. Цитологічне дослідження провели 100 % пацієнтів, з обоюв'язковим попереднім аналізом нативних препаратів та більш детальним їх переглядом після відповідної обробки.

За даними комплексного променевого дослідження і цитологічного вивчення матеріалу, отриманого з осередків ураження у 83 хворих з підозрою на вторинне ураження легень, метастази виявлено у 56 осіб (у 13 — солітарні ураження), туберкулому — у 5,

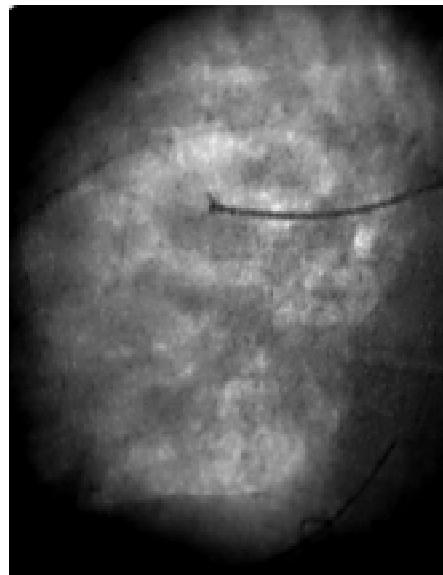


Рис. 7. Трансбронхіальна біопсія правої легені: численні метастази саркоми матки

гамартому — у 16, карциноїд легень — у 6 хворих. Рентгенологічними проявами метастатичного ураження легень були осередкові тіні (солітарні, поодинокі або численні) круглястої форми, з чіткими контурами. Розмір їх становив 0,5–5,0 см. При локалізації новоутвору великих розмірів субплеврально виконували ТТП під рентгенологічним контролем (у 5 % випадків) (рис. 1, 2) чи тонкоголкову аспіраційну біопсію під контролем УЗД (у 3 % випадків). Перевагу останній віддавали за наявності УЗ-вікна. Використання ТТП під УЗ-контролем практично виключало виникнення післяпункційного пневмотораксу. При локалізації у верхніх частках, ядерній та плашовій зонах легень при невисокій інтенсивності тіні та будь-яких розмірах новоутвору виконували ТББ (рис. 3, 4), яка не тільки надавала змогу отримати матеріал з різних відділів пухлини, а нерідко — й додаткову інформацію про стан трахеобронхіального дерева.

За даними комплексного рентгеноендоскопічного дослідження виявлено метастази: раку грудної залози у 42 пацієнтів; пухлин нирки (гіпернефрому та світлоклітинного раку) — у 5; раку та саркоми матки — у 3; семіноми — у 3; медулярного раку щитоподібної залози — у 1 та аденохістозного раку вуха (циліндроми) у 1 особи (рис. 5, 6).

Особливостями метастазів раку нирки та пухлин яєчка є солітарне ураження легень, достатньо характерне, за нашими даними, для пухлин цих локалізацій. Диференційна діагностика солітарних метастазів є доволі складною, бо їх рентгенологічна картина подібна до такої при гамартомах. Численні осередкові ураження з достатньо чіткими контурами, як правило, не викликали сумніву в тлумаченні патологічних змін, хоча й потребували морфологічного підтвердження при невідомій первинній пухлині (рис. 7).

Надто складним є визначення метастазів на фоні післятуберкульозних змін у легенях за даними тільки

променевих методів, і тому значущість даних морфологічного дослідження зростає.

Отже, диференційна діагностика метастатичних уражень легень має базуватися на комплексному променевому дослідженні з урахуванням анамнезу хвороби та обов'язковим морфологічним дослідженням, тим більше — за відсутності первинної пухлини.

Шлях отримання матеріалу для морфологічного дослідження залежить від локалізації, розмірів та інтенсивності тіні осередків ураження.

Методом вибору у верифікації периферичних новоутворів легень, на нашу думку, слід вважати бронхоскопію з ТББ.

При субплевральній локалізації периферичного утвору і наявності зручного доступу слід віддавати перевагу ТТП.

### Література

1. Fox Chase Cancer Center // *Scientific Report*. – 2005. – 484 р.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. — М., 2002. — 281 с.
3. Харченко В.П. и соавт. // Вестн. рент. и радиол. — 1997. — № 6. — С. 17–25.
4. Тюрин И.Е. // Там же. — 1998. — № 2. — Ч. 1. — С. 38–43.
5. Vijay Chechani // Chest. — 1996. — Vol. 109, № 3. — P. 620–625.
6. Shuji Bandoh et al. // Ibid. — 2003. — Vol. 124, № 5. — P. 1985–1992.
7. Панов О.В., Спузяк Р.М. Способ комплексной диагностики периферичных об'ємных узоров легеней // Декларац. патент А61B6/00 від 17.06.02. — Бюл. № 6.

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

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

## Повторне опромінювання з приводу рецидивів недрібноклітинного раку легень Repeated irradiation for relapses of non-small-cell lung cancer

**Summary.** Repeated irradiation for relapses of non-small-cell lung cancer is an effective method of treatment improving survival of the patients in whom the relapse-free period exceeds 10 months and general somatic state is not lower than 80 points.

**Key words:** relapses of non-small-cell lung cancer, radiation therapy.

**Резюме.** Показано, что повторное облучение по поводу рецидива немелкоклеточного рака легких — эффективный метод лечения, улучшающий выживаемость больных, у которых период до развития рецидива превышает 10 мес., а общий соматический статус не ниже 80 баллов.

**Ключевые слова:** рецидив немелкоклеточного рака легкого, лучевая терапия.

**Ключові слова:** рецидив недрібноклітинного раку легень, променева терапія.

Незважаючи на значне поліпшення рівнів показників виживаності [1, 2] при хемопроменевому ліку-

ванні недрібноклітинного раку легень (НДРЛ), частота місцеворегіонарного рецидивування при цій патології досі залишається високою навіть після здійсненого в подальшому циклу хемотерапії [3–6].

Традиційне уявлення про неперспективність повторного опромінювання базується на багатому досвіді, який свідчить про високу радіорезистентність рецидивних пухлин і ризик виникнення тяжких променевих уражень [7–9]. Проте відсутність досить ефективних методів лікування примушує ще і ще раз повернутися до питання про доцільність повторного опромінювання при рецидиві НДРЛ.

У роботі вивчено ефективність і токсичність повторної променевої терапії (ПТ) з приводу рецидиву НДРЛ.

Для дослідження було відібрано 25 пацієнтів віком 55–68 років, всі чоловіки, які в період 1999–2003 рр. отримували первинне лікування в ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ. У дослідження не включали пацієнтів з наявністю віддалених метастазів або ураженням контралатеральних лімфовузлів кореня легені. Повторне опромінювання проводили в період 2001–2005 рр. До початку лікування від усіх хворих було отримано інформовану згоду, в якій зазначено, що при повторному опромінюванні частіше, ніж при первинному, можливі тяжкі променеві реакції (пневмоніти, променеві езофагіти).

При первинному лікуванні клінічну стадію IIIa було встановлено у 8 пацієнтів, а IIIb — у 17. Морфологічним дослідженням тканини пухлини у 15 хворих діагностовано плоскоклітинний рак, а у 10 — аденокарциному різного ступеня диференціювання. Сумарна осередкова доза при первинному лікуванні була в діапазоні 50–65 Гр.

У більшості пацієнтів (19) рецидив захворювання проявлявся як збільшення первинного осередку і регіонарних лімфовузлів і був підтверджений при контольній або призначений за клінічними показниками (погіршення загального стану, поява задишок або болю в грудній клітці) спіральній комп'ютерній томографії. Середній інтервал між завершенням первинного лікування і рецидивом складав 14 міс. (діапазон 4–25 міс.). Причому величина показника часу до рецидивування у 6 хворих була меншою 10 міс., у 8 — 11–14 міс. і у 7 — понад 15 міс.

При складанні плану повторного опромінювання у 20 хворих орієнтувалися на сумарну дозу 50–54 Гр (розрахунок за системою ВДФ), розділену на 25–27 фракцій, протягом 5–6 тижнів. Для решти (5) — сумарна доза складала 60 Гр (30 фракцій) протягом 6 тижнів. Середня площа поля опромінювання дорівнювала 81 см<sup>2</sup> (в межах 36–100 см<sup>2</sup>), відносно 196 см<sup>2</sup> при первинному опромінюванні. Щоб попередити появу виражених токсичних реакцій, контури поля опромінювання розраховували так, що вони практично збігалися з пухлиною або захоплювали не більше

0,5 см навколошніх здорових тканин. З цієї ж причини з обсягу опромінювання виключали спинний мозок. В жодному з випадків не проводили хемомодифікацію і не розглядали варіантів нетрадиційного режиму опромінювання.

Контрольну групу склали 15 хворих на НДРЛ з III стадією (ретроспективний аналіз), які після встановлення рецидиву отримували лише цикли хемотерапії (9 пацієнтів) або з різних причин взагалі не отримали будь-якого спеціального лікування (6 осіб).

Виживаність оцінювали за методом Каплана–Мейєра, а різницю між кривими — за методом узагальнення Вілкоксона. Відповідь пухлини на повторне опромінювання визначали за допомогою СКТ-дослідження.

Повторне опромінювання вдалося здійснити в запланованому обсязі у 21 хворого. У 4 пацієнтів лікування припинили через легеневу кровотечу (1 випадок), тяжкі променеві реакції (2) і появу плеврального випоту (2 хворих).

Безпосередні результати повторного опромінювання з приводу рецидиву НДРЛ: повну резорбцію встановлено в 3 (14,3 %) пацієнтів, часткову — у 7 (33,3 %), відсутність ефекту — в 11 (52,4 %). Загальні показники 1- і 2-річної виживаності склали 19,0 і 9,5 % відповідно, а медіана виживаності — 6,1 міс., тоді як у контролі — 6,6 %, медіана — 4,0 міс., а 2-річний термін не пережив жоден із хворих ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

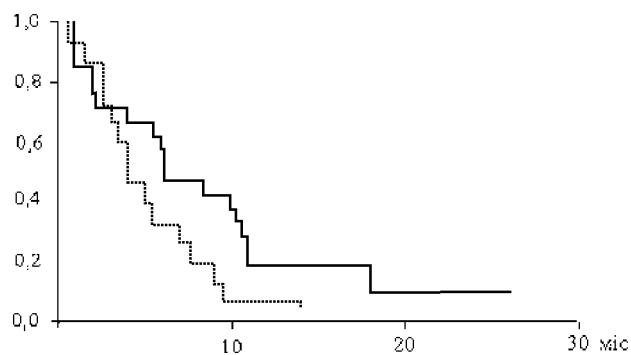


Рис. 1. Крива виживаності Каплана–Мейєра після повторної променевої терапії: —— досліджувана група,  $n = 21$ ; ---- контроль,  $n = 15$

Медіани виживаності у хворих із загальним статусом за Карновським вище 90 балів, 78–80 і нижче 60 балів відповідали 12,4; 7,0 і 1,2 міс. ( $p < 0,05$ , для всіх груп).

Медіани виживаності в групах хворих з інтервалом між первинною ПТ і повторним опромінюванням менше 10 міс., 11–14 міс. і більше 15 міс. склали відповідно 2,0; 7,1 і 11,2 міс. ( $p < 0,05$ , для всіх груп), (рис. 2).

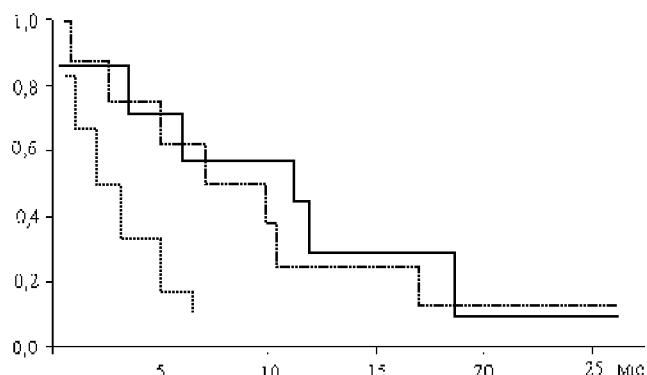


Рис. 2. Крива виживаності Каплана–Мейєра після повторного опромінювання в групах хворих залежно від часу між ПТ та появою рецидиву: —— понад 15 міс.; ······ від 11–14 міс.; -·--- менше 10 міс.

При проведенні опромінювання променевий пневмоніт 3-го ступеня спостерігали у 6 (28,5 %) пацієнтів, а езофагіт 3-го ступеня — у 4 (19,0 %) хворих.

Таким чином, незважаючи на ризик тяжких ускладнень, повторна ПТ з приводу рецидиву НДРЛ дозволяє поліпшити рівні показників 1- і 2-річної виживаності відносно групи хворих, де ПТ не проводили.

Проведення повторного опромінювання виявляється доцільним у групах хворих, де інтервал з моменту закінчення первинного лікування до рецидиву перевищував 10 міс.

Найкращі значення показників виживаності спостерігали у хворих із загальносоматичним статусом перед початком повторного опромінювання понад 80 балів.

## Література

1. Furuse N., Fukuoka M., Kawahara M. et al. // J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 17. – P. 92–99.
2. Komaki R., Seiferheld W., Curran W. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2000. – Vol. 48. – P. 113.
3. Hainsworth J.D., Burris H.A. 3rd, Litchy S. et al. // Cancer. – 2000. – Vol. 88. – P. 1353–1358.
4. Sosinski M.A., Schell M.J., Bakri K. et al. // Ibid. – 2002. – Vol. 95. – P. 1265–1273.
5. Gonzalez C.M., Aramendia J.M., Salgado E. et al. // Am. J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 25. – P. 480–484.
6. Serke M., Schoenfeld N., Loddenkemper R. // Anticanc. Res. – 2004. – Vol. 24. – P. 1211–1216.
7. Thames H.D., Peters L.J., Withers H.R. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1982. – Vol. 8. – P. 219–226.
8. Thames H.D., Peters L.J., Withers H.R. et al. // Ibid. – 1983. – Vol. 9. – P. 127–138.
9. Withers H.R., Peters L.J., Taylor J.M.G. et al. // Ibid. – 1995. – Vol. 33. – P. 563–568.

Ю.М. Стернюк

Львівський Національний медичний університет ім. Данила Галицького

## Аналіз лімфогенного метастазування при ракі щитоподібної залози

### The analysis of lymphogenic metastases at thyroid cancer

**Summary.** Lymphogenic involvement is characteristic for papillary thyroid cancer (TC), its incidence reaches 52.4 %. The number of distant metastases at follicular cancer dominates when compared with papillary cancer. Prevalence of the number of separate metastases known from the literature and depending on the involved lymphatic collector remains. A thorough analysis of metastases distribution in the basin of lymph drain suggests the presence of four basins of lymphogenic metastases of TC, which was used as a foundation for the concept of lymphadenectomy in TC.

**Key words:** thyroid cancer, lymph node metastases.

**Резюме.** Папілярному рапу щитовидної залози (РЩЖ) своєтако лімфогенное метастазированіе, частота таких метастазов достигает 52,4 %. Доля отдаленных метастазов при фолликулярном рапе доминирует по сравнению с папілярним рапом. Сохраняется известное из литературы зависящее от пораженного лімфатического коллектора превалирование доли отдаленных метастазов. Тщательный анализ распределения метастазов в басейнах лімфатического оттока свидетельствует о наличии 4 басейнов лімфогенного метастазированіе РЩЖ, что положено в базовую основу концепции лімфаденектомии при РЩЖ.

**Ключевые слова:** рак щитовидной залозы, метастазы в лімфатические узлы.

**Ключові слова:** рак щитоподібної залози, метастази в лімфатичні вузли.

Щонайменше 3–4-разове перевищення рівня смертності від рапу щитоподібної залози (РЩЖ) в Україні порівняно зі США свідчить про наявність невирішених проблем та певних протиріч. Незадовільна ситуація зі станом лікування РЩЖ в Україні спонукає до вивчення і впровадження в життя нових концептуальних підходів до терапії цього захворювання.

Тривалий час суперечлива, в останній час все ж доведена прогностична роль метастазів у регіонарні лімфатичні вузли, особливо при папілярному і медуллярному рапах, зумовлює потребу використання анатомо-патологічно-хірургічної класифікації зон лімфатичного відтоку, яка передбачає 4 басейни (компартменти): цервікоцентральний з частотою ураження метастазами 42–86 %, іпсилатеральний цервіколатеральний — 32–68 %, контралатеральний цервіколатеральний — 12–24 % та медіастинальний відповідно — 3–20 % (H. Dralle, O. Gimm, 1996) [1].

Аналізу піддано 159 хворих (99 жінок та 60 чоловіків) з диференційованим РЩЖ, які отримували радикальне лікування в умовах Львівського державного онкологічного лікувально-діагностичного центру, Львівської обласної клінічної лікарні та клініки хірургічної ендокринології Віденського медичного університету протягом 1990–2005 років. Період спостереження від 1 до 15 років з медіаною в 4,5 року. Вік хворих 15–68, середній —  $42,0 \pm 2,3$  року.

Розподіл хворих за гістологічною структурою наведено в табл. 1. Як випливає з даних табл. 1, домі-

нують папілярні РЩЖ. Тобто, гістологічна структура диференційованого РЩЖ взагалі збігається з повідомленнями літератури щодо цього питання [1–3]. Розподіл за Т-стадією процесу представлено в табл. 2. Період, упродовж якого формувалася досліджувана тактика (1990–2005 рр.), характеризується переходом у медичній практиці на сучасніші методи діагностики та більший радикалізм лікування. Широке впровадження в діагностичну практику методу сонографії, пропагування тонкоголкової аспіраційної біопсії (ТГАБ) та субоперацийних морфологічних досліджень значно поліпшили діагностику РЩЖ. Як наслідок, у досліджуваній групі домінують вчасніше виявлені стадії процесу (T).

Відомості про ураження регіонарного лімфатично-го апарату представліні в табл. 3.

Дані, наведені в табл. 3, підтверджують основну біологічну особливість папілярного РЩЖ (ПРЩЖ) порівняно з фолікулярним (ФРЩЖ), а саме — перевагу лімфогенних метастазів (66 хворих vs. 3 хворих), що також відповідає повідомленням літератури [1, 2, 4–6].

Відомості про наявність віддалених метастазів диференційованого РЩЖ подано в табл. 4. У групі зберігаються основні закономірності появи віддалених метастазів залежно від гістологічного типу пухлини. При ПРЩЖ відсоток віддалених метастазів становить 4,0% (дещо більше, ніж у повідомленнях літератури) та при ФРЩЖ — 15,2 % (взагалі збігається з даними літератури) [5].

Метахронні метастази (9 пацієнтів, що становить 5,7%) діагностовано, головним чином, у кістках і легенях.

Серед цієї групи пацієнтів детальніше досліджено 111 хворих з диференційованим РЩЖ, яким надалі було проведено радикальне хірургічне лікування; 91 спостереженням представлений ПРЩЖ та 20 — ФРЩЖ. Розподіл лімфатичних метастазів за басейнами лімфатичного відливу при ПРЩЖ серед дослідженої групи наведено в табл. 5. Таким чином, серед 91 пацієнта з ПРЩЖ було 52 з ураженням метастазами регіонарних лімфатичних вузлів, зокрема: у 46 хворих було ураження центрального басейну та у 6 його не виявлено. У 30 пацієнтів зареєстровано ураження іпсилатерального басейну і у 12 — контралатерального (див. табл. 5). Сумарно картина метастатичного ураження регіонарного лімфатичного апарату при ПРЩЖ виявилася такою:

20 пацієнтів з ураженням винятково центрально-го басейну + 26 пацієнтів з ураженням регіонарного лімфатичного апарату поєднаним (26 центрального + 26 іпсилатерального + 10 контралатерального + 2 середостінного) + 4 пацієнти з ураженням винятково іпсилатерального басейну + 2 винятково з ураженням контралатерального басейну (сумарно: 20 + 26 + 4 + 2 = 52). Серед пацієнтів з ФРЩЖ — 1 випадок з ізольованим ураженням центрального басейну, 1 — з ізольованим іпсилатеральним цервіколатеральним.

Такий детальний аналіз особливостей лімфатичного метастазування покладений в основу концепції про чотири басейни (компартменти) лімфогеного метастазування РЩЗ. Домінують ураження центрального басейну, достатня кількість лімфатичних метастазів у цервіколатеральному іпсилатеральному басейні та наявні ізольовані ураження окремих басейнів. Наведені відомості корелюють з повідомленнями літератури [7, 8].

Метастази в середостінному басейні на час першої операції взагалі не є типовими. У нашому дослідженні, втім, вони становлять все-таки, 2 %. Ураження середостінного басейну при ПРЩЗ більш притаманне

*Таблиця 1  
Розподіл хворих за гістологічною структурою пухлини*

Гістологічний тип, рак	Кількість хворих	
	n	%
Папілярний	126	79,2
Фолікулярний	33	20,8
Разом	159	100

повторним операціям. Дані табл. 5 підтверджують закономірність з'язку між стадією пухлини Т та часткою метастатичних уражень регіонарного лімфатичного апарату, яка зростає зі збільшенням розмірів пухлини. При повторних операціях такі закономірності менш характерні.

За аналізований період прооперовано 89 пацієнтів з медулярною патологією ІІІ (83 — медулярний РЩЗ (МРЩЗ), 6 — С-клітинна гіперплазія). Розподіл за стадіями хвороби Т представлено в табл. 6. Частота ураження окремих басейнів лімфатичного відпливу метастазами МРЩЗ представлена в табл. 7. Метастази у лімфатичні вузли за МРЩЗ виявляють у 50–80 % пацієнтів. Як і при диференційованих формах РЩЗ, ризик лімфогенних метастазів корелює з розмірами первинної пухлини [7]. Дані табл. 7 підтверджують згадану закономірність. На відміну від диференційованих форм РЩЗ, лімфогенні метастази при МРЩЗ мають значну прогностичну цінність, що було доведено численними дослідженнями і не викликає сумнівів у дослідників [1].

*Таблиця 2  
Розподіл хворих за стадіями Т*

Стадія	Рак					
	папілярний		фолікулярний		разом	
	n	%	n	%	n	%
T1	27	21,4	19	57,6	46	28,9
T2	38	30,2	8	24,2	46	28,9
T3	32	25,4	5	15,2	37	23,3
T4	29	23,0	1	3,0	30	18,9
Разом:	126	100,0	33	100,0	159	100,0

*Таблиця 3  
Класифікація лімфатичних вузлів при ПРЩЗ та ФРЩЗ*

pN	ПРЩЗ		ФРЩЗ	
	n	%	n	%
0	60	47,6	30	90,9
1	66	52,4	3	9,1
Разом:	126	100	33	100

*Таблиця 4  
Віддалені метастази при ПРЩЗ та ФРЩЗ*

pN	ПРЩЗ (n = 126)				ФРЩЗ (n = 33)			
	M0		M1		M0		M1	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0	59	98,3	1	1,7	27	90,0	3	10,0
1	62	93,9	4	6,1	1	33,3	2	66,7
Разом	121	96,0	5	4,0	28	84,8	5	15,2

*Таблиця 5  
Частота ураження окремих басейнів лімфатичного відпливу метастазами ПРЩЗ*

pT категорія	Кількість пацієнтів, n	Басейн									
		центральний				латеральний				середостінний	
		іпсилат.		контралат.		разом		іпсилат.		контралат.	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
pT1	18	6	33	3	17	6	33	3	17	н.в.	—
pT2	24	11	46	7	29	12	50	7	29	1	4
pT3	28	13	46	9	32	19	68	11	39	5	18
pT4	21	11	52	8	38	9	43	9	43	6	29
Разом	91	41	45	27	30	46	51	30	33	12	13
										2	2

*Таблиця 6*  
*Розподіл хворих на МРЦЗ за стадіями Т*

Стадія	n
pT1	18
pT2	4
pT3	13
pT4	8
Разом	83

Детальний аналіз розподілу метастазів по басейнах лімфатичного відливу свідчить про наявність чотирьох басейнів (компартментів) лімфогенного метастазування РЦЗ, який покладено як базове положення при розробці концепції лімфаденектомії за РЦЗ. Домінують ураження центрального басейну (ПРЦЗ — 33–68 %), (МРЦЗ — 20–86 %); достатня кількість лімфатичних метастазів у іпсилатеральному басейні (ПРЦЗ — 17–43 %), (МРЦЗ — 10–80 %); в контралатеральному при ПРЦЗ — 4–29 %, при МРЦЗ — 17–67 %.

*Таблиця 7*  
*Частота ураження окремих басейнів лімфатичного відливу метастазами МРЦЗ*  
*при першій і повторній операціях*

pT	n	Частота уражень, басейн, %					
		цервікоцентральний			цервіколатеральний		середостінний
		іпсилатер.	контралатер.	разом	іпсилатер.	контралатер.	
<b>Первинна операція</b>							
pT1	10	2 (20%)	—	2 (20%)	1 (10%)	—	—
pT2	12	4 (33%)	3 (25%)	6 (50%)	5 (42%)	2 (17%)	2 (17%)
pT3	7	4 (57%)	3 (43%)	6 (86%)	5 (71%)	2 (29%)	3 (43%)
pT4	5	3 (60%)	3 (60%)	4 (80%)	4 (80%)	2 (40%)	1 (20%)
Разом	34	13 (38%)	9 (26%)	18 (53%)	15 (44%)	6 (18%)	6 (18%)
<b>Повторна операція</b>							
pT1	8	4 (50%)	2 (25%)	4 (50%)	4 (50%)	2 (25%)	—
pT2	32	17 (53%)	11 (34%)	19 (59%)	15 (49%)	6 (19%)	6 (19%)
pT3	6	3 (50%)	3 (50%)	5 (83%)	4 (67%)	2 (33%)	3 (50%)
pT4	3	2 (67%)	2 (67%)	2 (67%)	1 (33%)	2 (67%)	3 (100%)
Разом	49	26	18	30 (61%)	24 (49)	12 (24)	12 (24%)

Згідно з власними дослідженнями, відзначаємо, що метастази у лімфатичні вузли у цервікоцентральному басейні за МРЦЗ трапляються у 20–86 % пацієнтів, лімфогенні метастази у іпсилатеральному цервіколатеральному басейні — у 10–80 %, а в контралатеральному цервіколатеральному — у 17–67 %. Метастази в середостінні виявлено у 17–100 % обстежених. За повідомленнями літератури, частка метастатичних уражень регіонарного лімфатичного апарату становить відповідно 50–80 % у цервікоцентральному; 45–80 % в іпсилатеральному цервіколатеральному; 20–45 % в контралатеральному цервіколатеральному та близько 20 % в середостінному [1]. Отже, можна зробити такі висновки.

Значне лімфогенне метастазування притаманне ПРЦЗ. Частка лімфогенних метастазів при ПРЦЗ становить 52,4 %, при ФРЦЗ — 9,1 %.

Частка віддалених метастазів при ФРЦЗ домінує порівняно з ПРЦЗ (15,2 % vs. 4,0 %).

Зберігається відоме з літератури переважання частки віддалених метастазів залежно від ураження регіонарного лімфатичного колектора. При ПРЦЗ воно становить 1,7% (N0) vs. 6,1% (N1) та 10,0% (N0) vs. 66,7% (N1) — при ФРЦЗ.

Середостінний басейн уражується при ПРЦЗ до 2 %, при МРЦЗ частка уражень становить 17–100 %. Наявні ізольовані ураження окремих басейнів. Наведені відомості корелюють з повідомленнями літератури.

#### Література

1. Dralle H., Gimm O. // Chirurg. — 1996. — № 67. — P. 788–806.
2. Buhr H. J., Mann B. // Ibid. — 1999. — № 70. — P. 987–998.
3. Mitchell J., Parangi S. // Semin. Ultrasound CT MRI. — 2005. — Vol. 26. — P. 37–46.
4. Романчишен А.П., Романчишен П.А., Колосюк В. А. // Клін. ендокринол. та ендокринна хірург. — 2006. — № 4 (17). — С. 83.
5. Gimm O., Dralle H. // Chirurg. — 2007. — № 78. — S. 182–193.
6. Niederle B. Schlydderse // Lkn — 1995. — Vol. 3, № 95.
7. Machens A., Holzhausen H.J., Dralle H. // Cancer. — 2005. — № 103. — P. 2269–2273.
8. Ларін О.С., Кініченко В.Г., Золотарьов П.О. // Клін. ендокринол. та ендокрин. хірург. — 2007. — № 4 (21). — С. 3–9.

О.М. Сухіна, О.А. Немальцова, Г.В. Кулініч,  
Л.В. Забобоніна

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

## Хронорадіохемотерапія при місцевопоширеному ракі шайки матки

### Chronoradiochemotherapy as a treatment method of locally advanced cervical cancer

**Summary.** There were presented results of application of alternative irradiation dose fractionation and radiomodification with 5-Fu in treatment of patients with locally advanced cervical cancer. We've performed that the application of this treatment method increased 3-years relapse-free survival in patients with cervical cancer stage III, decreased the relapse rate in 1,5 times, and metastasis rate in 3 times in comparison with traditional treatment method. Chronomodulated treatment method promotes the decrease of treatment toxicity.

**Key words:** cervical cancer, chemo-radiation therapy, chronomodulation.

**Резюме.** Представлены результаты использования нетрадиционного облучения дозы и радиомодификатора 5-Fu у больных раком шейки матки (РШМ). Показано, что применение данной методики лечения увеличило 3-летнюю безрецидивную выживаемость у больных III ст. заболевания, снизило частоту рецидивирования в 1,5 раза, а метастазирования — в 3 раза по сравнению с традиционной терапией. Хрономодулированный подход способствует снижению токсичности лечения.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, химиолучевая терапия, хрономодуляция.

**Ключові слова:** рак шийки матки, хемопроменева терапія, хрономодуляція.

У структурі смертності від злоякісних новоутворів у розвинених країнах рак шайки матки (РШМ) займає друге місце серед онкопатології жіночої статевої сфери. Переважають хворі на місцевопоширені форми РШМ (40 %) порівняно з тими, в яких діагноз встановлений на ранніх стадіях захворювання. В Україні захворюваність на РШМ за останні 10 років зросла з 17,5 до 18,5 на 100 тис. населення [1–3].

Основним і, деколи, єдино можливим методом лікування місцевопоширеного раку шайки матки (МПРШМ) є поєднано-променева терапія (ППТ), при застосуванні якої 5-річна виживаність досягає 65 % і варіє від 15 до 80 % залежно від ступеня поширеності пухлинного процесу [4, 5].

Актуальність проблеми лікування хворих на МПРШМ ІІб–ІІІб стадії зумовлена значною агресивністю та високою метастазуючою здатністю цієї пухлини.

Сією перебігу даного захворювання і його несприятливим прогнозом.

Пошук нових ефективних засобів лікування пов'язаний з удосконаленням ППТ шляхом оптимізації рівня доз, об'єму опромінювання тканин і режимів фракціонування дози, використанням радіомодифікуючих засобів (5-фторурацил, гідреа) [6–8].

Метою даної роботи є аналіз ефективності застосування хрономодульованої радіохемотерапії МПРШМ шляхом порівняння її зі стандартною методикою лікування.

Для клінічної оцінки ефективності методики радіохемотерапії проведено порівняльний аналіз результатів лікування 127 хворих на МПРШМ ІІб–ІІІб стадій.

Всі хворі розподілені на 2 групи. Першу групу склали 78 хворих на РШМ, які одержували ППТ за радикальною програмою з використанням синхронізації пухлини 5-фторурацилом. Введення 1 г 5-фторурацилу проводилося внутрівенно крапельно протягом 12 годин з подальшим гамма-опромінюванням на апараті РОКУС-АМ через 8 годин, РОД т. А/В 4 Гр 2 рази на тиждень, СОД 32 Гр + 8 г 5-фторурацилу. У разі залишків інфільтрату в параметрії додавали буст до 10 Гр в режимі дрібного фракціонування.

Внутріпорожнинне опромінювання виконували на апараті АГАТ-В 2 рази на тиждень, РОД в т. А/В — 5/1,25 Гр, СОД т. А/В — 50–55/12,50–13,75 Гр.

Групою контролю служили 49 хворих, яким був застосований традиційний метод лікування — поєднано-променева гамма-терапія: дистанційна гамма-терапія на апараті РОКУС-АМ з сумарною осередковою дозою опромінення В т. А/В — 30/44–46 Гр і внутріпорожнинна гамма-терапія на апараті АГАТ-В т. А/В — 50–55/12,50–13,75 Гр.

Термін спостереження за хворими склав 36 місяців.

Аналіз безпосередніх результатів лікування показав (табл. 1), що на момент закінчення лікування при ІІ стадії захворювання відсоток повних регресій в 1-й групі склав  $93,1 \pm 3,4\%$ , в 2-й —  $96,4 \pm 3,6\%$ .

При ІІІ стадії захворювання вживання радіомодифікатора 5-фторурацилу збільшило відсоток пацієнтів з повною регресією пухлини до  $85,7 \pm 5,1\%$  в порівнянні з традиційним методом лікування, де відсоток повних регресій складав  $57,1 \pm 11,1\%$ .

Таблиця 1

Безпосередні результати лікування хворих на РШМ залежно від стадії пухлинного процесу

Результат лікування	Стадія T2bNxM0				Стадія T3Nx-1M0			
	1-ша гр., n = 29		2-га гр., n = 28		1-ша гр., n = 49		2-га гр., n = 21	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Повна регресія пухлини	27	$93,1 \pm 3,4$	27	$96,4 \pm 3,6$	42	$85,7 \pm 5,1^*$	12	$57,1 \pm 11,1$
Часткова регресія пухлини	2	$6,9 \pm 3,1$	1	$3,6 \pm 3,6$	4	$8,2 \pm 4,3^*$	5	$23,8 \pm 9,9$
Стабілізація процесу	–	–	–	–	2	$4,1 \pm 2,8$	1	$4,8 \pm 4,8$
Прогресування процесу	–	–	–	–	1	$2,0 \pm 2,0^*$	3	$14,3 \pm 6,3$

Примітка. \* — вірогідно відносно 2-ї групи, p < 0,05.

Отже, проведені нами дослідження свідчать про доцільність спільного вживання променевої терапії з радіомодифікаторами у хворих на МПРШМ, що сприяє поліпшенню безпосередніх результатів лікування, особливо при ІІІ стадії, за рахунок збільшення відсотка хворих з повною регресією пухлини.

Основним показником ефективності проведеного спеціального лікування є порічна виживаність. Аналізуючи дані кумулятивної порічної виживаності, розрахованої за методом Kaplan-Meier (табл. 2), у хворих на МПРШМ окрім за стадіями, необхідно відзначити, що при ІІb стадії захворювання до 1 року спостереження як безрецидивна, так і загальна виживаність хворих основної групи склали  $96,4 \pm 4,7\%$ , 2-річна —  $92,8 \pm 4,9\%$  відповідно.

Трирічна безрецидивна виживаність склали  $85,7 \pm 6,7\%$ , а загальна —  $89,3 \pm 5,9\%$ . У групі контролю безрецидивна та загальна виживаність хворих становить  $100,0 \pm 0,0\%$  тільки на 1 рік спостереження.

на 2 роки —  $96,4 \pm 6,2\%$  відповідно. Трирічна безрецидивна виживаність —  $92,9 \pm 5,0\%$ , а загальна —  $96,4 \pm 3,6\%$ .

При ІІІа-в стадії пухлинного процесу показник безрецидивної та загальної виживаності на 1 рік в основній групі склав  $91,5 \pm 4,1$  і  $95,7 \pm 3,4\%$ , на 2 роки —  $85,1 \pm 4,6$  і  $91,5 \pm 4,1\%$ , на три —  $74,5 \pm 6,4$  і  $78,7 \pm 6,0\%$  відповідно.

Ефективність стандартної методики променевої терапії значно нижче, ніж при радіохемотерапії. Безрецидивна виживаність у контрольній групі на 1 рік спостереження склали  $80,9 \pm 7,3\%$ , на 2 роки —  $57,1 \pm 9,5\%$ , на 3 —  $42,9 \pm 11,1\%$ , що на 10,6; 28,0 і 31,6 % вірогідно нижче, ніж у групі із застосуванням радіохемотерапії відповідно до років спостереження ( $p = 0,01$ ). Загальна виживаність у контрольній групі на 1 рік склали  $85,7 \pm 7,1\%$ , на 2 роки —  $61,9 \pm 9,8\%$  і на 3 —  $42,9 \pm 11,1\%$ , що на 10,0; 29,6 і 35,8 % вірогідно нижче ( $p = 0,02$ ), ніж в основній групі відповідно до років спостереження (рис. 1).

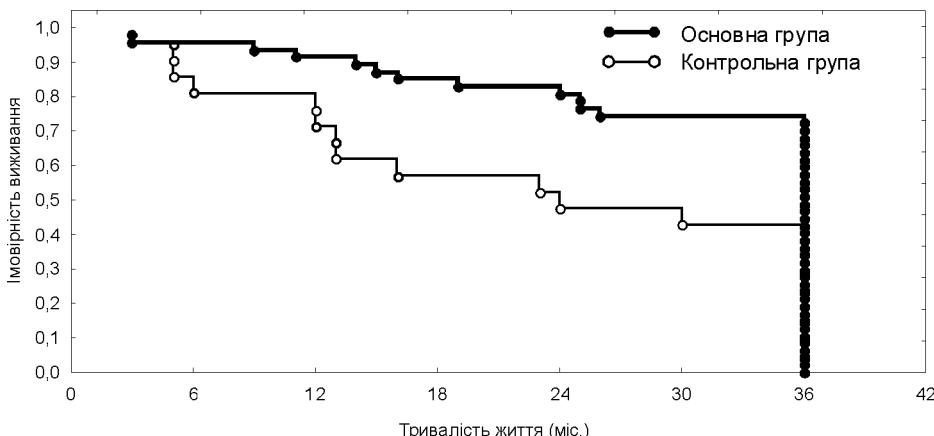


Рис. 1. Безрецидивна виживаність хворих на МПРШМ ІІа-в стадії при різних методиках лікування

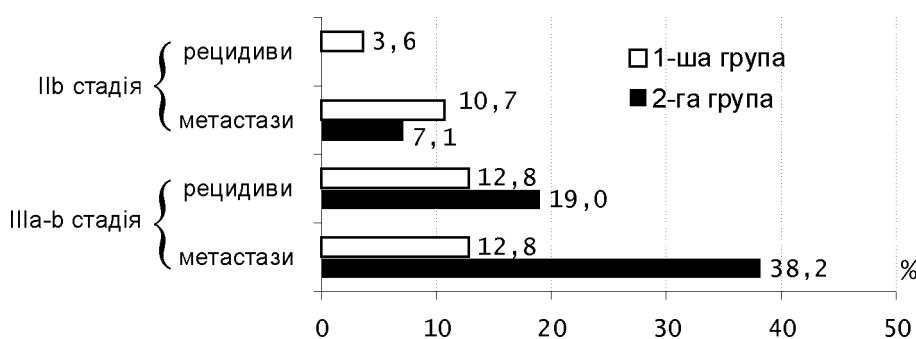


Рис. 2. Аналіз частоти виникнення рецидивів і метастазів у хворих на РШМ залежно від стадії процесу



Рис. 3. Розподіл хворих на РШМ залежно від наявності променевих реакцій

Таким чином, ефективність поєднаного опромінення ІІ стадії РШМ за показниками безрецидивної й загальної виживаності до 3 років спостереження не залежить від методики проведеної спеціальної терапії.

Водночас при ІІа-б стадії даної патології застосування розробленої нами методики поєднаного опромінення із синхронізацією пухлини 5-Fu підвищує 3-річну безрецидивну виживаність в 1,7, а загальну — в 1,8 разу в порівнянні із традиційним методом лікування.

У плані вивчення ефективності лікування порівняно з традиційною терапією становить інтерес проведення порівняльної оцінки частоти, характеру і особливостей рецидивування і метастазування у пацієнтів з МПРШМ (рис. 2).

У хворих ІІ стадії РШМ рецидиви практично не спостерігалися в обох групах порівняння. Частота метастазування при ІІ стадії практично однаакова в обох групах: у 1-й — 7,1 %, 2-й — 10,7 %. Характер метастазування в групах порівняння ідентичний.

При ІІІ стадії РШМ рецидиви в 1-й групі виникали у близько 8,5 % хворих, в 2-й — близько 19 % хворих. Метастази спостерігалися у 8,5 % пацієнтів 1-ї групи і майже 38,2 % — 2-ї групи.

Таким чином, застосування нетрадиційної методики опромінення з синхронізацією пухлини 5-фторурасилом продемонструвало тенденцію до зниження частоти рецидивування в 2,3 разу і зменшило кількість віддалених метастазів в 4,5 разу.

Оцінка ефективності ППТРШМ проводилася з огляду не лише на виживаність хворих, але й розвиток у них токсичних реакцій.

У процесі лікування спостерігалися спільні і місцеві променеві реакції. Загальні променеві реакції, що виражалися в появі слабкості, нудоти, лейкопенії спостерігалися у всіх групах хворих і були слабко виражені (рис. 3).

Слід зазначити, що всі хворі задовільно перенесли спеціальне лікування, і в жодній пацієнтки не спостерігалося важких ускладнень, які б змусили припинити лікування.

Таким чином, токсичні реакції на введення хемопрепаратів не перешкоджали проведенню сеансів опромінення і в більшості випадків були слабкими або помірними.

Незважаючи на те, що використання променової терапії на фоні синхронізації клітин пухлини 5-Fu веде до збільшення ушкоджувальної дії не лише пухлинної тканини, але й прилеглих нормальніх тканин, вірогідної різниці щодо частоти прояву пізніх токсичних реакцій в групах порівняння не виявлено.

Пізні променеві ускладнення у вигляді пізнього променевого циститу визначалися в 16,0 % хворих 1-ї групи, з них близько 8 % — виразкова форма і в 10,2 % випадків у 2-ї групі, з них 4,1 % — виразковий цистит.

Пізній променевий ректит спостерігався у хворих 1-ї групи в 6,7 % і близько 2,0 % хворих контрольної групи. Виразкових форм ректиту й ускладнень крайнього ступеня тяжкості — перфорації порожністих органів (сечостатеві і ректовагінальні нориці) не спостерігалося.

Токсичність розробленої нами методики радіохемотерапевтичного лікування хворих на МПРШМ

Таблиця 2

*Виживаність хворих на МПРШМ залежно від стадії та методик проведення спеціального лікування*

Стадія (TNM)	Період виживаності	1-ша група, n = 78			2-га група, n = 49		
		1 рік, %	2 роки, %	3 роки, %	1 рік, %	2 роки, %	3 роки, %
T2bNxM0 1 гр. n = 29, 2 гр. n = 28	безрецидивна	96,4 ± 4,7	92,8 ± 4,9	85,7 ± 6,7	100,0 ± 0,0	96,4 ± 6,2	92,9 ± 5,0
	загальна	96,4 ± 4,7	92,8 ± 4,9	89,3 ± 5,9	100,0 ± 0,0	96,4 ± 6,2	96,4 ± 3,6
T3a-bNx-1M0 1 гр. n = 49, 2 гр. n = 21	безрецидивна	91,5 ± 4,1*	85,1 ± 4,6*	74,5 ± 6,4*	80,9 ± 7,3	57,1 ± 9,5	42,9 ± 11,1
	загальна	95,7 ± 3,4*	91,5 ± 4,1*	78,7 ± 6,0*	85,7 ± 7,1	61,9 ± 9,8	42,9 ± 11,1

Примітка. \* — вірогідно відносно 2-ї групи, p < 0,05.

Таблиця 3

*Частота токсичності радіохемотерапії РШМ залежно від часу її проведення*

Ознака токсичності	Підгрупа хворих			
	1-ша, n = 29		2-га, n = 49	
	абс.	%	абс.	%
Нудота	8	27,6 ± 8,4	11	22,4 ± 6,0
Блювання	0	0	0	0
Ентероколіт	12	41,4 ± 9,3	11	22,4 ± 6,0*
Ректит	6	20,7 ± 7,7	5	10,2 ± 4,4
Цистит	7	24,1 ± 8,1	10	20,4 ± 5,8
Перерва в лікуванні	5	17,2 ± 7,1	1	2,0 ± 2,0*

Примітка. \* — вірогідно відносно 1-ї підгрупи, p < 0,05.

зумовлена режимом нетрадиційного фракціонування дози та використанням як радіомодифікатора препаруту 5-Fu, з певною тропністю до слизової оболонки кишечника і синергізмом двох факторів антибластомної терапії.

Одним із шляхів зниження токсичності антибластомного лікування є використання хрономодулюючих підходів. Тому важливо проаналізувати частоту й ступінь вираженості токсичності даної методики радіохемотерапевтичного лікування залежно від часових режимів протипухлинної терапії.

Препарат 5-фторурацил, вживаний в період сну (під час найбільшої активності катаболічних ферментів), спрямлює найменшу токсичну дію на кістковий мозок, слизову оболонку кишечника і ниркових каналців. У цей же період доби знижена проліферативна активність в таких тканинах.

У зв'язку з цим залежно від часу введення 5-фторурацилу хворі на РШМ були розподілені на 2 підгрупи.

До першої підгрупи увійшли 29 хворих, яким введення 5-фторурацилу здійснювалося з 12-00 до 24-00 години, а опромінювання проводили в 8-00.

Другу підгрупу склали 49 пацієнток, введення 5-фторурацилу яким проводили з 18-00 до 6-00 години, а опромінювання — о 14-00 годині.

Аналізуючи токсичність радіохемотерапії хворих на РШМ залежно від часу її проведення, необхідно відзначити, що у хворих, які отримували нічне введення 5-фторурацилу, токсичність з боку шлунково-кишкового тракту вірогідно відрізняється від денного введення хемопрепаруту: частота ентероколіту нижча — в 1,7 разу, а ректиту — в 2 рази (табл. 3).

Слід зазначити, що у пацієнток, які отримували денне введення хемопрепаруту, превалювала токсичність III ступеня, що зумовило необхідність в перерви лікування радіохемотерапії в  $17,2 \pm 7,1\%$  випадків, на відміну від хворих 2-ї підгрупи, де у більшості пацієнток спостерігалася токсичність I-II ступеня і перерву в лікуванні відмічено тільки в 1 хворої ( $2,0 \pm 2,0\%$ ).

Отже, використання методики променевої терапії із застосуванням нетрадиційного фракціонування дози та радіомодифікатора 5-фторурацилу у хворих на МПРШМ IIIa-b стадії збільшує безрецидивну трирічну виживаність на 31,6 %, порівняно з групою стандартного лікування ( $74,5 \pm 6,4$  і  $42,9 \pm 11,1\%$ ). Частота рецидивування в 1,5 разу, а метастазування в 3,0 разу вірогідно нижче, ніж при традиційній терапії.

Хрономодульований підхід до проведення радіохемотерапії (нічне введенням 5-Fu) сприяє зниженню токсичності лікування та ступеня його прояву при всіх стадіях пухлинного процесу: частоти ентероколіту — в 1,7 разу, а ректиту — в 2 разу в порівнянні з денним введенням.

Розроблена методика — нетрадиційний режим фракціонування дози опромінення та використання радіомодифікатора 5-Fu із урахуванням часу доби їх

проводення (хрономодулювання) — є ефективним способом підвищення локального контролю, але, з огляду на токсичність проведеного лікування, варто віддавати перевагу протоколу з нічним введенням 5-Fu, що дозволяє знизити його токсичність і виконати в повному обсязі програму радіохемотерапії.

## Література

1. Вороб'єва Л.І., Жилка Н.Я. Анализ деятельности онкогинекологической службы Украины в 2002 году / Министерство здравоохранения Украины. — К., 2003. — 14 с.
2. Жилка Н.Я. // Здор. женщ. — 2005. — № 2. — С. 4–7.
3. Рак в Україні 2005–2006. Бюлетень національного канцер-реєстру України. — К., 2006. — № 6. — 65 с.
4. Іванкова В.С., Курило Г.О., Шевченко Г.М. та ін. // УРЖ. — 2005. — Т. XIII, вип. 3. — С. 304–307.
5. Крикунова Л.И. Лучевая терапия рака шейки матки // Практ. онкол. Избр. лекции / Под ред. С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. — СПб: Центр ТОММ, 2004. — С. 669–675.
6. Винокуров В.Л. // Вопр. онкол. — 2003. — Т. 49, № 5. — С. 656–663.
7. Лазар Д.А. Променеева терапія в комбінованому лікуванні злокісних пухлин головного мозку: Автограф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 2006. — 39 с.
8. Семікоз Н.Г., Думанський Ю.В., Купріянко Н.В. и др. // УРЖ. — 2005. — Т. XIII, вип. 3. — С. 381–382.

В.С. Сухін, О.А. Міхановський

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

## Порівняльний аналіз ефективності лікування хворих на рак шийки матки залежно від гістологічної структури пухлини

## Comparative analysis of treatment efficacy in cervical cancer patients, depending on histological type of the tumor

**Summary.** There was analyzed treatment efficacy in cervical cancer patients stages IB-IIA, IIIB (T1b-2aN0-1M0), depending on histological type of the tumor, which were treated in oncogynecological clinic of the Institute of medical Radiology AMS, Ukraine during 1994–2007. The conclusion was adenocarcinoma is unfavorable factor in comparison with squamous cell carcinoma, confirmed so - IIA stage of cervical cancer was more frequent in patients with adenocarcinoma, than with squamous cell carcinoma (62,5 % vs. 25,4 %, respectively); relapse-rate was also in 2 times higher in these patients (36,4 % vs. 18,1 %, respectively). The application of preoperative antiblastome treatment in patients with cervical cancer stage IIA, IIIB decrease the relapse-rate independent on histological type of the tumor in 1,7–2,8 times. But the most effective preoperative treatment was observed in patients with adenocarcinoma stage IB.

**Key words:** squamous cell carcinoma of uterine cervix, adenocarcinoma, radiation therapy, surgery, relapse-rate.

**Резюме.** Проведені аналіз ефективності лікування больних РШМ со стадієй IB-IIA, IIIB (T1b-2aN0-1M0) в залежності від гістологічної структури опухолі, проходивших лікування в клініці ГУ Інституту медичної радиології АМНУ в період 1994–2007 рр. В результаті даного дослідження виявлено, що АКШМ являється неблагоприятним прогностичним фактором по сравнению с плоскоклеточним РШМ — IIA стадія виявлена у 62,5 і 25,4 % больних, частота рецидивування в 2 раза вище (36,4 vs. 18,1 %), відповідно групам сравнения. Применение предоперационной антибластомної терапии снижает

частоту рецидивирования опухоли независимо от ее гистологической структуры при IIА и IIIВ стадиях в 1,7–2,8 раза. Однако при стадии IV эффективность предоперационного воздействия наблюдается только при АКШМ.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак шейки матки, adenокарцинома, лучевая терапия, хирургическое лечение, частота рецидивирования.

**Ключові слова:** плоскоклітинний рак шийки матки, аденокарцинома, променева терапія, хірургічне лікування, частота рецидивування.

Проблема лікування раку шийки матки (РШМ) залишається актуальною, оскільки продовжує займати 2-ге місце в світі серед усіх злокісних новоутворів органів жіночої статевої сфери [1], 3-те — серед онкологічних захворювань у жінок та 2-ге — за смертністю жінок від раку у віці до 45 років [2–4]. За даними канцер-реєстру України, на 100 000 жіночого населення рівень захворюваності на РШМ складає 18,4, показник смертності — 8,9 [5]. За даними ВООЗ, щорічно в світі РШМ діагностують більш ніж у 500 000 жінок, при цьому 270 000 хворих помирають від хвороби протягом року [6].

До несприятливих чинників, що впливають на прогноз захворювання, належать: великий розмір новоутвору, глибока стромальна інвазія, наявність ракових емболів у просвіті судин, позитивні краї резекції, залучення параметральної клітковини до пухлинного процесу, ураження тазових лімфатичних вузлів [7], ендофітний характер зростання, зниження диференціювання пухлини та її гістологічний тип — adenокарцинома, у порівнянні з плоскоклітинним раком [8–10].

Частота виявлення аденокарциноми (АКШМ) серед усіх РШМ підвищується, і цей показник, за даними різних авторів, досягає 20–26 % [4, 11, 12], тоді як плоскоклітинний рак діагностують приблизно у 70 % хворих на інвазивний РШМ, до 10 % — недиференційований рак. Решта всіх гістологічних типів злокісних пухлин шийки матки складає не більше 1 % [4].

Метою нашого дослідження стало вивчення ефективності лікування хворих на РШМ зі стадією IV–IIА, IIIВ (T1b-2aN0-1M0) залежно від гістологічної структури пухлини.

Проведено ретроспективне дослідження даних 154 хворих на РШМ зі стадією IV–IIА, IIIВ (T1b-2aN0-1M0), які проходили лікування в клініці ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ за період 1994–2007 рр. Залежно від гістологічного типу пухлини всі хворі були розподілені на 2 групи. Першу групу склали 122 (79,2 %) хворі з гістологічним типом плоскоклітинний рак. До другої групи ввійшли 32 (20,8 %) пацієнтки з adenokарциномою.

Стадію РШМ встановлювали відповідно до клінічної класифікації FIGO (Міжнародна федерація гінекологів і акушерів) і TNM [13], поширеність пухлини визначали з урахуванням результатів додаткових досліджень: УЗД, цистоскопія, ректороманоскопія, рентгенографія грудної клітки, КТ і за необхідністю — МРТ. Остаточний діагноз ставили після

отримання результатів гістологічного дослідження післяопераційного матеріалу.

Антиblastomna терапія включала хірургічне, комбіноване або комплексне лікування. Оперативне втручання залежно від стадії процесу виконано в об'ємі: екстирація матки з придатками і відрізком піхви (ЕМП+ВП), екстирація кукси шийки матки з відрізком піхви (Е кукси ш/м+ВП), або операція Вертгейма. Комбіноване лікування включало переді/або післяопераційне опромінювання. Деякі хворі отримали передопераційне опромінювання з радіомодифікацією фторпіримідинами.

Дистанційне опромінювання хворих проводили на апараті РОКУС-АМ, разова осередкова доза (РОД) 2 Гр, сумарна осередкова доза (СОД) 20–30 Гр; внутріпорожнинне — на апараті АГАТ-В; РОД т.А/В — 5/1,25 Гр, СОД т.А/В — 10–20/2,5–5,0 Гр. Сумарна осередкова доза передопераційного опромінювання на т.А складала 30–45 Гр. Всі хворі отримали післяопераційний курс променевої терапії (ПТ), СОД становила до 50 Гр з урахуванням передопераційного курсу.

Термін спостереження складав 6–60 місяців.

Статистична обробка матеріалу проведена за допомогою пакета програм Statistica 6,0.

До I групи ввійшли 122 хворі на плоскоклітинний РШМ стадій IV–IIА, IIIВ (T1b-2aN0-1M0), середній вік яких склав  $46,3 \pm 11,9$  (27–78 років), медіана — 46 років; II групу склали 32 пацієнтки з АКШМ стадій IV–IIА, IIIВ (T1b-2aN0-1M0), середній вік яких дорівнював  $47,7 \pm 10,4$  (24–67 років), медіана — 48,0 років.

Розподіл хворих на РШМ залежно від стадії захворювання по групах наведено в табл. 1.

Як видно з наведених в табл. 1 даних, в I групі превалювали хворі із стадією IV, в II — із стадією IIА, що становить 51,6 і 62,5 %, відповідно. Отримані результати підтверджують дані літератури про те, що у зв'язку з прихованим перебіgom захворювання АКШМ рідше виявляють на ранніх стадіях порівняно з плоскоклітинним РШМ [14].

Залежно від ступеня диференціювання пухлини хворі на РШМ стадій IV — IIА, IIIВ (T1b-2aN0-1M0) розподілилися таким чином (табл. 2).

У нашому дослідженні переважали високо- та помірнодиференційовані пухлини, що спостерігалося у 86,1 % пацієнтів I групи і у 68,7 % — II групи. Проте низькодиференційовані пухлини переважали більш ніж вдвічі у пацієнтів II групи, порівняно з хворими I групи (31,3 та 13,9 % відповідно).

При оцінці глибини інвазії пухлини було виявлено, що інвазія до 5 мм відмічена у 33 (27,1 %) пацієнтів I групи та в 11 (34,4 %) — II групи, понад 5 мм — у 89 (72,9 %) хворих I групи та у 21 (65,6 %) II групи.

Наявність метастатично уражених регіонарних лімфатичних вузлів виявлена у 28 із 122 (23,0 %) осіб I групи, і у 2 із 32 (6,3 %) пацієнтів II групи. Таким чином, метастатичне ураження регіонарних лімфатич-

них вузлів зустрічалося у хворих в І групі в 3,7 разу частіше, ніж у ІІ групі (23,0 та 6,3 % відповідно).

Програма лікування обирається залежно від поширеності процесу, віку, стану репродуктивної функції та наявності супутніх захворювань, і включала операцію та ПТ (з радіомодифікацією фторпіримідинами чи без неї) в різній послідовності. Хемотерапію проводили ад'ювантно у разі наявності уражених регіонарних лімфатичних вузлів.

Для поліпшення результатів лікування хворих на РШМ з метою зменшення розмірів пухлини і зниження її біологічного потенціалу деяким пацієнткам проводили комбіноване лікування, яке починалося з передопераційного курсу променевої або хемопроменевої (з радіомодифікацією фторпіримідинами) терапії, що дало можливість виконати в подальшому радикальне хірургічне втручання.

У нашому дослідженні розподіл хворих залежно від програми лікування був таким: комбіноване лікування починалося з хірургічного етапу у 72 (59,0 %) пацієントок І групи та у 11 (34,4 %) — ІІ групи, з передопераційного опромінення (ПТ) — у 24 (19,7 %) пацієントок І групи, у 11 (34,4 %) — ІІ групи, з передопераційного курсу хемопроменевої терапії (ХПТ) — у 26 (21,3 %) пацієントок І групи, у 10 (31,2 %) — ІІ групи (рис. 1).

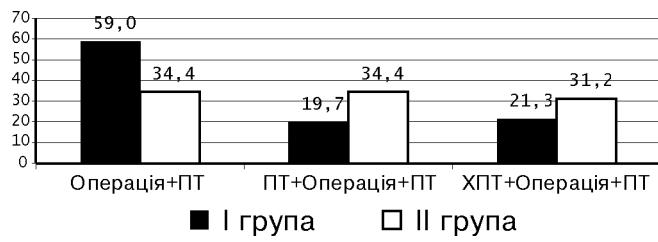


Рис. 1. Розподіл хворих на РШМ залежно від програми лікування

Превалювання кількості хворих, яким було проведено передопераційне опромінення в ІІ групі, зумовлено великою кількістю пацієнток з АКШМ ІІА стадії.

Тільки хірургічному лікуванню піддавали 6 (4,9 %) пацієントок І групи, з них зі стадією ІВ (T1bN0M0) налічувалося 5 (4,1 %) хворих, зі стадією ІІВ (T2N1M0) — 1 (0,8 %) пацієнтка (відмовилася від продовження лікування після операції) і 1 (3,1 %) хвора ІІ групи зі стадією ІВ (T1bN0M0).

Розподіл хворих на плоскоклітинний РШМ (І група) та АКШМ (ІІ група) стадій ІВ—ІІА, ІІІВ (T1b-2aN0-1M0) залежно від об'єму хірургічного втручання і стадії захворювання відображені в табл. 3, 4. Як видно з наведених даних, пацієнткам виконувалася переважно операція Вертгейма (95,1 % хворих І групи і 93,7 % ІІ групи). Це корелює з даними літератури про те, що ця операція є основним видом хірургічного втручання при РШМ [11].

Двом хворим на РШМ І групи стадію ІВ (T1bN0M0) було встановлено після проведення оперативного втручання в об'ємі екстирпациї матки з придатками та відрізком піхви; іншим 6 пацієнткам

хірургічне втручання виконували не в клініці нашого інституту.

Основним критерієм ефективності лікування є частота виникнення рецидивів.

Аналіз результатів лікування показав, що рецидиви захворювання в І групі виникали у 20 із 122 (16,4 %) хворих на плоскоклітинний РШМ зі стадією ІВ—ІІА, ІІІВ (T1b-2aN0-1M0) в термін від 5 до 36 місяців, медіана складала 10,5 місяців, середній час до появи рецидиву дорівнював  $13,3 \pm 8,7$  місяця. При стадії ІВ (T1bN0M0) у 7 пацієントок рецидиви виникали в термін від 7 до 29 місяців, медіана становила 16,0 місяця, середній час до появи рецидиву —  $16,3 \pm 9,1$  місяця; при стадії ІІА (T2aN0M0) у 3 пацієントок — від 6 до 11 місяців, медіана — 11,0 місяця, середній час до появи рецидиву складав  $9,3 \pm 2,9$  місяця; при стадії ІІІВ (T1b-2aN1M0) у 10 пацієントок — від 5 до 36 місяця, медіана складала 8,5 місяця, середній час до появи рецидив —  $12,4 \pm 9,6$  місяця.

У ІІ групі рецидив захворювання виник у 6 з 32 (18,8 %) хворих на АКШМ зі стадією ІВ—ІІА (T1b-2aN0M0) в термін від 3 до 33 місяців, медіана складала 15,5 місяців, середній час до появи рецидиву —  $16,3 \pm 11,2$  місяця. При стадії ІВ (T1bN0M0) у 3 хворих — в термін від 10 до 33 місяців, медіана — 23,0 місяця, середній час до появи рецидиву —  $22,0 \pm 11,5$  місяця. При стадії ІІА (T2aN0M0) у 3 хворих в термін 3–21 місяць, медіана складала 8,0 місяців, середній час до появи рецидиву —  $10,7 \pm 9,3$  місяця. У жодної з хворих АКШМ зі стадією ІІІВ (T1b-2aN1M0) рецидив не виявлений (термін спостереження до 60 місяців).

Отримані нами дані корелюють з даними літератури, де цей показник при АКШМ складає 27,5 % [11].

Частота виникнення рецидивів / метастазів залежно від стадії захворювання та програми лікування у хворих на РШМ зі стадією ІВ—ІІА, ІІІВ (T1b-2aN0-1M0) по групах наведена в табл. 5, 6.

Як видно з даних, наведених в табл. 5, частота рецидивів у хворих на операбельний РШМ, які отримали на першому етапі хірургічне лікування, складала 18,1 %. При проведенні передопераційного курсу опромінення — 16,7 %, хеморадіотерапії — 11,5 %.

Таким чином, застосування передопераційного курсу хемопроменевої терапії знижує частоту рецидивів у 1,6 разу, у порівнянні з хворими, які не отримували передопераційної антибластомної терапії.

За аналізом даного показника залежно від стадії захворювання виявлено, що застосування передопераційного курсу хемопроменевої терапії знижує частоту рецидивування при ІІА стадії РШМ у 2,4 разу, при стадії ІІІВ — у 2,8 разу, порівняно з хворими, у яких лікування було розпочато з хірургічного втручання. Однак при стадії ІВ застосування передопераційної антибластомної терапії не впливає на частоту рецидивування.

Проведення передопераційного опромінення без радіомодифікації при ІІА стадії знижує частоту рецидивування у 1,8 разу у порівнянні з хворими, в яких

Таблиця 1

*Розподіл хворих на РШМ по групах залежно від стадії захворювання*

Стадія РШМ за FIGO	Стадія РШМ по TNM	І група, n=122		ІІ група, n=32	
		абс.	%	абс.	%
ІВ	T1b1N0M0	61	50,0	9	28,2
	T1b2N0M0	2	1,6	1	3,1
ІІА	T2aN0M0	31	25,4	20	62,5
ІІІВ	T1N1M0	14	11,5	—	—
	T2N1M0	14	11,5	2	6,2

Таблиця 2

*Розподіл хворих на РШМ стадій ІВ–ІІА, ІІІВ (T1b-2aN0-1M0) по групах залежно від ступеня диференціювання пухлини*

Ступінь диференціювання пухлини	І група, n=122		ІІ група, n=32	
	абс.	%	абс.	%
Високодиференційовані	75	61,5	8	25,0
Помірнодиференційовані	30	24,6	14	43,7
Низькодиференційовані	17	13,9	10	31,3

Таблиця 3

*Розподіл хворих на плоскоклітинний РШМ стадій ІВ–ІІА, ІІІВ (T1b-2aN0-1M0) залежно від об'єму хірургічного втручання і стадії захворювання*

І група, n = 122								
Об'єм оперативного втручання	Кількість хворих		Стадія захворювання (FIGO, TNM)					
			ІВ (T1bN0M0)		ІІА (T2aN0M0)		ІІІВ (T1-2aN1M0)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ЕМП + ВП	5	4,1	5	4,1	—	—	—	—
Е кукси щ/м + ВП	1	0,8	1	0,8	—	—	—	—
ЕМП за Вергейном	116	95,1	57	46,7	31	25,4	28	23,0

Таблиця 4

*Розподіл хворих на АКШМ стадій ІВ–ІІА, ІІІВ (T1b-2aN0-1M0) залежно від об'єму хірургічного втручання і стадії захворювання*

ІІ група, n = 32								
Об'єм оперативного втручання	Кількість хворих		Стадія захворювання (FIGO, TNM)					
			ІВ (T1bN0M0)		ІІА (T2aN0M0)		ІІІВ (T1-2aN1M0)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ЕМП + ВП	2	6,3	2	6,3	—	—	—	—
Е кукси щ/м + ВП	—	—	—	—	—	—	—	—
ЕМП за Вергейном	30	93,7	8	25,0	20	62,4	2	6,3

Таблиця 5

*Частота виникнення рецидивів/метастазів залежно від стадії захворювання та програми лікування у хворих на плоскоклітинний РШМ стадій ІВ–ІІА, ІІІВ (T1b-2aN0-1M0).*

Стадія захворювання	Кількість хворих	І група, n=122					
		Програма лікування					
		Операція + ПТ, n = 72		Передопер. ПТ + операція + ПТ, n = 24		Передопер. ХПТ + операція + ПТ, n = 26	
абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ІВ (T1bN0M0)	63	6/51	11,8	0/7	—	1/5	20,0
ІІА (T2aN0M0)	31	1/6	16,7	1/11	9,1	1/14	7,1
ІІІВ (T1b-2aN1M0)	28	6/15	40,0	3/6	50,0	1/7	14,3
Всього	122	13/72	18,1	4/24	16,7	3/26	11,5

лікування починалося з хірургічного втручання. Втім при інших стадіях РШМ у даному дослідженні часто-та рецидивування ідентична у групах порівняння.

Як видно з даних, наведених в табл. 6, частота рецидивів у хворих на операбельний АКШМ, які отримали на першому етапі хірургічне лікування, скла-ла 36,4 %; при проведенні передопераційного курсу опромінювання — 9,1 %, хеморадіотерапії — 10,0 %.

Таким чином застосування передопераційного курсу хемопроменевої або ПТ знижує частоту рецидивів у 3,6 та 4,0 рази у порівнянні з хворими, які не от-римували передопераційної антиblastomnoї терапії.

За аналізом даного показника залежно від стадії захворювання виявлено, що при ІІА стадії застосу-вання передопераційного курсу хемопроменевої терапії знижує частоту рецидивування у 1,7 разу, порівня-но з хворими, у яких лікування було почато з хірур-гічного втручання.

Проведення передопераційного опромінювання без радіомодифікації при стадії ІВ знижує частоту реци-дивування у 1,5 разу у порівнянні з пацієнтками, в яких лікування було розпочато з хірургічного втру-чання.

У жодної з хворих на АКШМ стадії ІІІВ (T1b-2aN1M0) рецидивів не виявлено.

При порівнянні частоти рецидивування в залежності від гістологічної структури пухлини виявлено, що у хворих, яким на першому етапі було проведено хірур-гічне втручання частота виникнення рецидивів в ІІ групі була в 2 разивищою, ніж у хворих І групи (36,4 та 18,1 % відповідно). Слід підкреслити, що ця осо-бливово велика різниця спостерігається при стадії ІВ — 50,0 та 11,8 % відповідно групам порівняння.

Застосування передопераційної антиblastomnoї терапії у хворих на РШМ при ІІА стадії однаково знижує частоту рецидивування незалежно від гісто-

**Таблиця 6**  
**Частота виникнення рецидивів/метастазів залежно від стадії захворювання та програми лікування**  
**у хворих на АКШМ стадії ІВ–ІІА, ІІІВ (T1b-2aN0-1M0)**

Стадія захворювання	Кількість хворих	ІІ група, n=32					
		Програма лікування					
		Операція + ПТ, n = 11		Передопер. ПТ + операція + ПТ, n = 11		Передопер. ХПТ + операція + ПТ, n = 10	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
ІВ (T1bN0M0)	10	2/4	50,0	1/3	33,3	0/3	—
ІІА (T2aN0M0)	20	2/7	28,6	0/7	—	1/6	16,7
ІІІВ (T1b-2aN1M0)	2	—	—	0/1	—	0/1	—
Всього	32	4/11	36,4	1/11	9,1	1/10	10,0

**Таблиця 7**

**Локалізація та частота виникнення рецидивів/метастазів**  
**залежно від програми лікування у хворих на РШМ стадії ІВ–ІІА, ІІІВ (T1b-2aN0-1M0) І групи**

Локалізація рецидиву	І група, n=20					
	Програма лікування					
	Операція + ПТ		Передопер. ПТ + операція + ПТ		Передопер. ХПТ + операція + ПТ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Парааортальні л/вузвли	1	5,0	1	5,0	—	—
Легені	1	5,0	1	5,0	—	—
Локорегіонарний	11	55,0	2	10,0	3	15,0
Всього	13	65,0	4	20,0	3	15,0

**Таблиця 8**

**Локалізація та частота виникнення рецидивів/метастазів залежно від програми лікування**  
**у хворих на РШМ стадії ІВ–ІІА, ІІІВ (T1b-2aN0-1M0) ІІ групи**

Локалізація рецидиву	ІІ група, n=6					
	Програма лікування					
	Операція + ПТ		Передопер. ПТ + операція + ПТ		Передопер. ХПТ + операція + ПТ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Парааортальні л/вузвли	—	—	—	—	—	—
Легені	2	33,3	—	—	—	—
Локорегіонарний	2	33,3	1	16,7	1	16,7
Всього	4	66,6	1	16,7	1	16,7

логічної структури пухлини, тоді як у хворих на АКІМ ІВ стадії порівняно з плоскоклітинним РШМ застосування передопераційної антиblastомної терапії значно знижує частоту рецидивування.

Локалізація рецидивів була такою: метастазування в парааортальні лімфовузли — у 2 хворих I групи, в легені — у 2 хворих I групи та 2 хворих II групи, локорегіонарний рецидив встановлено у 16 пацієнтів I групи та 4 пацієнток II групи (табл. 7 та 8).

Таким чином, в нашому дослідженні найчастіше мав місце локорегіонарний рецидив (65,0 та 66,6 %, відповідно до груп порівняння). Застосування передопераційного опромінення як з радіомодифікацією, так і без неї безперечно впливає на виникнення віддалених метастазів.

Аденокарцинома є несприятливим прогностичним чинником, адже у зв'язку з прихованим перебігом захворювання превалює ІІА стадія, яка виявлена у 62,5 % хворих порівняно з 25,4 % при плоскоклітинному РШМ. Частота рецидивування при АКІМ була в 2 рази вищою — 36,4 порівняно з 18,1 %.

Застосування передопераційної антиblastомної терапії знижує частоту рецидивування пухлини незалежно від її гистологічної структури при ІІА і ІІІВ стадіях в 1,7–2,8 разу. Проте ефективність передопераційної дії при стадії ІВ спостерігається тільки при АКІМ.

## Література

- Сухіна О.М., Міхановський О.А., Сухін В.С.. Кругова 1.М. // Пром. діагност., пром. тер. — 2006. — № 2. — С. 71–74.
- Flores-Luna L.E., Zamora Munoz S., Salazar-Martinez E. et al. // Salud Publica Mex. — 2000. — Vol. 42, № 43. — P. 242–251.
- Mohar A., Frias-Mendivil M. // Cancer Invest. — 2000. — Vol. 18, № 16. — P. 584–590.
- Козаченко В.П. и соавт. Клиническая онкогинекология: Рук-во для врачей / К49. — М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. — С.101–153.
- Бюлєтень Національного канцер-реєстру України № 7. — С. 40. — К., 2006.
- Григорьєва І.Н., Кедрова А.Г., Глазкова О.А., Кузнецов В.В., Грицай А.Н. // Опухоли жен. репродуктив. сист. — 2007. — № 3. — С. 54.
- Delgado G., Bundy B.N., Fowler Jr W.C., Stehman F.B., Sevin B., Creasman W.T. et al. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1989;35:314–20.
- Gerbailli A., Lartigau E., Haie-Meder C. et al. // Cont-recept.-fertil-sex. — 1994. — Vol.22, № 6. — P.405–409.
- Вишневская Е.Е. Справочник по онкогинекологии. — Минск, Беларусь, 1994.
- Lea J.S., Coleman R.L., Garner E.O., Duska L.R., Miller D.S., Schorge J.O. Adenosquamous histology predicts poor outcome in low-risk stage IB1 cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2003;91:558–62.
- FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. 2006.
- Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. — СПб: Фолиант, 2002. — С. 210–266.
- Саргсян С. А., Кузнецов В. В., Шабанов М. А. и др. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2006. — Т. 17, № 3. — С. 43–48.
- Smith H.O., Tiffany M.F., Qualls C.R., Key C.R. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States: a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol* 2000; 78:97–105.

И.Г. Тарутин<sup>1</sup>, Ю.И. Аверкин<sup>2</sup>,  
Г.В. Гацкевич<sup>2</sup>, С.К. Рыбалова<sup>2</sup>,  
А.А. Машевский<sup>2</sup>

<sup>1</sup>УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер»,

<sup>2</sup>ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»,  
Минск, Республика Беларусь

## Вторичная онкологическая заболеваемость женщин после комбинированного лечения рака молочной железы

### Secondary cancer survival of women after combination treatment for breast cancer

**Summary.** Investigation of secondary cancer after combination and multimodality treatment for breast cancer did not reveal any pronounced influence of radiation factor on development of metachronous tumor. The greatest contribution to this disease is made by surgery.

**Key words:** breast cancer, metachronous cancer.

**Резюме.** Результати досліджень вторинної онкологічної захворюваності після комбінованого і комплексного лікування раку грудної залози не виявили помітного впливу радіаційного фактора на виникнення метахронних пухлин. Найбільший внесок у цю захворюваність належить оперативному втручанню.

**Ключові слова:** рак грудної залози, метахронний рак.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, метахронный рак.

Лучевая терапия (ЛТ) злокачественных новообразований отличается от других видов медицинского облучения высокими значениями поглощенной дозы, способными вызвать у пациентов как детерминированные эффекты — лучевые реакции и осложнения со стороны нормальных тканей, так и стохастические, выражавшиеся в возникновении через несколько лет у излеченных пациентов вторичных радиационно-индукционных раков. Этому эффекту в медицине до недавних пор не придавалось особого значения. Считалось, что облучение необходимо для сохранения здоровья пациентов. Не обращалось внимания на возникновение вторичных опухолей у онкологических больных, получавших ЛТ в специализированных учреждениях. Как правило, их принимали за рецидивы первичных излеченных опухолей или за отдаленные метастазы.

Известно, что дозы, которые вызывают появление детерминированных эффектов у больных, подвергшихся ЛТ, могут вызвать у них и появление стохастических эффектов [1–5]. Риски возникновения опухолей, рассчитанные для облучения в малых дозах, вряд ли могут быть просто перенесены на вторичную или метахронную онкологическую заболева-

емость после проведения АТ. До сих пор в мировой литературе в этом вопросе исследователи придерживаются крайней осторожности [6]. В национальных регистрах по учету индивидуальных доз облучения вместо эффективной записываются эквивалентные дозы на нормальные ткани и органы, окружающие опухолевый очаг или мишень. Однако пока совершенно неясно, как оценивать эти данные.

Только за последние 10 лет в мире предприняты масштабные работы по анализу вторичной онкологической заболеваемости и причин ее возникновения. Следует отметить, что такие исследования ведутся ретроспективно, то есть путем анализа информации о методах лечения пациентов, сроках возникновения вторичных опухолей, режимах проведения АТ и т.п.

Самым неожиданным выводом, который был сделан уже на первых этапах исследований, стало существование не только радиационно-индуцированных, но и раков, вызванных проведенными хирургическими операциями и примененными химиотерапевтическими препаратами. Данные Д. Бреннера из Колумбийского университета в США показывают, что вероятность возникновения вторичного химически-индуцированного рака у онкологических больных примерно такая же, как и радиационно-индуцированного, но первый возникает на несколько лет раньше [7]. До сих пор, тем не менее, практически отсутствуют материалы о вторичной заболеваемости после применения комбинированных методов лечения. Логически рассуждая, можно было бы сделать вывод о том, что комбинация воздействий должна была бы увеличить риск появления вторичных опухолей. Однако, возникновение химически- и хирургически-индуцированных раков только осложняет выявление истинных причин образования вторичных опухолей. Во многих странах, в том числе и в Республике Беларусь, очень редко применяются раздельно указанные выше три основных метода лечения. В связи с этим отделить влияние радиационного фактора на возникновение вторых опухолей от влияния остальных факторов можно только при наличии очень большого статистического материала.

Вызовом этой логически напрашивающейся точке зрения явилась публикация польских ученых из Кракова [8]. Они показали на двух группах больных, из которых одна получала чисто хирургическое лечение опухолей грудной железы, а другая — дополнительно стандартное послеоперационное облучение, что последнее в 1,5 раза уменьшает частоту возникновения вторичных опухолей при сроках наблюдения 10 и 20 лет. Авторы объясняют полученный эффект тем, что облучение инактивирует потенциально опасные клетки, возникающие после хирургического вмешательства.

Оценивая ситуацию с метахронными раками, можно констатировать, что серьезное обоснование возникновения вторичных опухолей, как радиобиологическое, так и клиническое, до сих пор находится в зачаточном состоянии [9]. Это неудивительно, так как не

все онкологические больные после излечения первичной опухоли живут по 10 и 20 лет. Не хватает достоверного статистического материала. Исследования этой проблемы до сих пор осуществлялись либо по онкод-регистрам, либо в клиниках методом «случай—контроль». Первый метод при хорошей статистике дает мало материала о достоверных значениях отпущеных доз, морфологии опухоли, сроках безрецидивной выживаемости, точной дате возникновения вторичной опухоли и т.д. Второй метод дает возможность проанализировать каждую историю болезни и ответить на все поставленные вопросы, но он не позволяет в приемлемые сроки получить хорошую статистическую достоверность результатов.

Нами проведена работа по оценке влияния радиационного фактора при лучевом лечении рака грудной железы на возникновение вторичных опухолей. Исследование проводилось по заданию: «Определить в системе «опухоль—организм» на модели рака грудной железы влияние модифицирующих физико-химических воздействий в раннем и отдаленном периоде и на этой основе разработать новые высокоэффективные методы лечения» (Государственная научно-техническая программа «Регуляция и патогенез»). Разработка мероприятий по защите пациентов при медицинском облучении предусмотрена Программой по ограничению медицинского облучения [10].

### Вторичная онкологическая заболеваемость

Изучена структура и динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения Беларуси. Установлено, что на протяжении 30-летнего периода регистрировалось практически постоянное увеличение числа случаев заболевших раком грудной железы. Так, если в 1970 году удельный вес рака этой локализации в структуре общей онкологической патологии у женщин составлял 10,2 %, уступая таким локализациям, как желудок (26,6 %), шейка матки (11,2 %), кожа (11,1 %), то к 2000 году рак грудной железы был основной онкологической патологией, составляя 16,9 %, рак кожи — 14,1 %, рак желудка — 9,6 %.

Число ежегодно заболевших раком грудной железы возросло с 800 (в начале 70-х годов) до 2870 к концу столетия, т.е. в 3,6 раза.

В Республике Беларусь за анализируемый период выявлено 2346 случаев возникновения злокачественных новообразований у больных, которым ранее было проведено лечение по поводу рака грудной железы, что составляет 4,3 % к общему числу первичных заболевших.

Общая структура вторичных опухолей (суммарно) за весь истекший период выглядит следующим образом: грудная железа — 36 % (844 случая), кожа — 13 % (306), желудок — 7 % (163), тело матки — 6,9 % (161), яичники — 6,7 % (158), прямая кишка — 4,6 % (107), шейка матки — 3,9 % (91), легкое 3,1 % (73), ободочная кишка — 3,1 % (72), щитовидная железа — 2,4 % (56 случаев).

Анализ временного распределения выявления вто-

ричных опухолей показал, что из 2346 случаев на первом году вторые опухоли развились у 269 больных, на 3-м — у 250, на 4-м — 223, на 5-м — 197, 6-м — 179, 7-м — 138, 8-м — 153, на 9-м — 120, на 10-м году — у 128 больных. У проживших более 10 лет после установленного первого диагноза рака грудной железы было выявлено 1 030 вторых опухолей.

### Анализ структуры заболеваемости вторичными опухолями в зависимости от применяемых методов лечения первой опухоли

Проанализировано более 730 историй болезни больных раком грудной железы на 251 больную, у которых выявлены вторичные опухоли. В исследование включено 248 пациенток, из них у 13 выявлено по 3 опухоли, у 1 — 4.

В зависимости от методов лечения больные были разделены на 5 групп:

1-я группа — ЛТ + оперативное лечение (86 человек, что составило 34,7 % от общего числа больных);

2-я — комплексное лечение (ЛТ, оперативное вмешательство, полихимиотерапия (ПХТ)) — 126 человек (50,8 %);

3-я — только оперативное лечение (25 человек — 10 %);

4-я — оперативное лечение + ПХТ (9 человек);

5-я группа — ЛТ + ПХТ (2 человека).

Не удалось найти в регистре ни одной больной, которая бы лечилась только лучевым методом. В Республике Беларусь лучевой метод не применяется отдельно в онкологической практике лечения опухолей грудной железы.

Методики применяемой ЛТ разработаны в СССР под руководством академика А.С. Павлова и с участием специалистов НИИ онкологии и медицинской радиологии МЗ БССР [11].

В 1-й группе из 86 человек (ЛТ + операция) появление вторичных опухолей отмечено в среднем через 63 месяца (5,3 года).

Во 2-й группе из 126 человек (ЛТ, операция и ПХТ) — через 57 месяцев (4,7 года).

В 3-й группе из 25 больных (только хирургическое лечение) — через 60 месяцев (5 лет).

Группы 4 и 5 из-за незначительного числа больных (11) в данный анализ не включались.

В табл. 1 приведено распределение вторичных опухолей после лечения новообразований грудной железы по схемам ОП (операция), ЛТ+ОП, ЛТ+ОП+ПХТ.

Анализируя данные таблицы, можно заметить, что чаще всего вторичная опухоль возникает в противоположной грудной железе, а также в коже при любом виде лечения. Нельзя не заметить, что наимень-

ший процент опухолей в противоположной грудной железе по сравнению с другими создает схема лечения ЛТ+ОП — 33,7 %. Эта же схема приводит к наибольшему, хотя и не очень достоверному среднему времени до возникновения вторичной опухоли — 63 месяца.

Небольшое количество проанализированных историй болезни не позволяет сделать достоверный вывод ни о том, что ЛТ увеличивает вероятность возникновения вторичных опухолей, ни о том, что она снижает эту вероятность. Примерно одинаков и латентный период между возникновением первой и второй опухоли для всех видов лечения. Зависимость продолжительности латентного периода от стадии заболевания и применяемого вида лечения приведена в табл. 2.

Анализ таблиц приводит к выводу, что основным фактором, влияющим на длительность латентного периода между первой и второй опухолью в комбинированном лечении рака грудной железы, является хирургическое вмешательство. И при первой и при второй стадии заболевания результаты комбинированного лечения практически не отличаются от результатов только оперативного лечения. То же самое происходит с комплексным лечением, когда к оперативному вмешательству и ЛТ добавляется химиотерапевтический фактор. Можно только отметить, что при лечении второй стадии заболевания латентный период после лечения с применением ПХТ уменьшается в среднем на 16 месяцев.

Анализ историй болезни пациентов, включенных в исследование, показал, что при хирургическом лечении опухолей в первой стадии в республике применялись в основном радикальные резекции, тогда как при второй и третьей стадии заболевания — мастэктомия. Оценка этого влияния требует дополнительных углубленных исследований.

Влияние лучевого фактора на процесс возникновения вторичной онкологической заболеваемости в ЛТ до сих остается предметом исследований в разных странах [12]. U.Schnider рассмотрел зависимость коэффициентов риска вторичной онкологической заболеваемости от дозы и показал, что она имеет вид колокола [13]. Это значит, что при больших дозах, характерных для ЛТ, может наступать фаза стабилизации эффекта, а затем его спад практически до нуля. Что касается комбинированных и комплексных воздействий на женщин при раке грудной железы, то данные о рисках возникновения вторичных опухолей для таких случаев отсутствуют в литературе до сих пор.

Можно высказать гипотезу, что в комбинированном и комплексном лечении поглощенные дозы у большинства женщин оказываются достаточными, чтобы уничтожить оставшиеся или возникшие после оперативных вмешательств потенциально опасные

клетки, но у небольшой части пациенток для достижения этого эффекта стандартной дозы оказывается недостаточно. Возможно, наметившееся в последние годы стремление увеличить дозы на мишень до 70 ГР и выше может привести к увеличению длительности

Таблица 1

*Распределение вторичных опухолей по органам в зависимости от вида лечения первой опухоли*

Локализация	ЛТ + ОП случаев (%)	ЛТ+ОП+ПХТ случаев (%)	ОП случаев (%)	Всего случаев (%)
Грудная железа	29 (33,7)	67 (54)	11 (44)	107 (45,5)
Кожа	12 (13,9)	14 (11,3)	5	31
Яичники	7	9	2	18
Кише чник	8	8	3	19
Шейка и тело матки	8	9	2	19
Желудок	6	6	1	13
Щитовидная железа	4	—	—	4
Влагалище	2	3	—	5
Лейкоз	3	1	—	4
Почки	—	3	—	3
Легкие	2	2	—	4
Саркома	—	2	1	3
Меланома	2	—	—	2
Пище вод	1	1	—	2
Мочевой пузырь	1	—	—	1
Поджелудочная железа	1	—	—	1
Корень языка	—	1	—	1
Всего случаев	86	126	25	237
Средний латентный период, мес.	63	57	60	60

Таблица 2

*Зависимость продолжительности латентного периода от стадии заболевания и применяемого вида лечения*

Вид лечения	Количество больных, п	Среднее значение латентного периода, мес.	Разброс значений латентного периода, мес.
1-я стадия			
ОП	10	44	5–97
ОП + ЛТ	10	43	7–95
ОП + ЛТ + ПХТ	9	48	26–92
2-я стадия			
ОП	15	71,4	14–222
ОП + ЛТ	56	67	7–181
ОП + ЛТ + ПХТ	68	55	8–164
3-я стадия			
ОП + ЛТ	20	59,5	22–129
ОП + ЛТ + ПХТ	49	60	12–125

латентного периода до возникновения вторых опухолей.

Таким образом, результаты исследований вторичной онкологической заболеваемости у женщин, подвергавшихся комбинированному и комплексному лечению рака грудной железы, не выявили заметного влияния радиационного фактора на возникновение вторых опухолей. Наибольший вклад в эту заболеваемость вносит оперативное вмешательство. Время появления второй опухоли зависит от вида операции, причем при радикальных резекциях это время в 1,6 раза короче, чем при проведении мастэктомии.

Авторы понимают, что статистическая погрешность их оценок достаточно велика. Однако выявленная тенденция представляется убедительной. Необходимо провести дополнительное изучение влияния вида оперативного вмешательства на возникновение вторичных раков у женщин с опухолями грудной железы. Необходимо также исследование влияния лучевого воздействия на возникновение вторичных раков у контингентов больных с другими локализациями опухолевых заболеваний, например, опухолями женской половой сферы или лимфогранулематозом, в тех случаях, когда лечение осуществляется только лучевым методом.

### Литература

1. Lawrence G. // *Radiother. and Oncol.* – 2007. – Vol. 84, Suppl. 1. – P. 537.
2. Ярмоненко С.П., Конопляников А.Г., Вайнсон А.А. *Клиническая радиобиология*. – М., 1992.
3. Радиационная безопасность // Рекомендация МКРЗ 1990. Публикация 60. – М.: Энергоатомиздат, 1994. – Ч. 1 и 2. – 142 с. и 160 с.
4. Дозовые зависимости нестехастических эффектов // Рекомендации МКРЗ. Публикация 41. / Пер. с англ. – М.: Энергоатомиздат, 1997.
5. Защита больного в лучевой терапии // Рекомендации МКРЗ. Публикация 44. / Пер. с англ. – М.: Энергоатомиздат, 1987. – 80 с.
6. Waligorski M.P.R., Lesiak J. *Radiological protection of the radiotherapy patient*. // Proceed. of Internat. Conference on Radiolog. Protection of Patients in Diagnostic and Interventional Radiol., Nuclear Medicine and Radiother. (Spain, 2001). IAEA, 2001. – P. 85–153.
7. Brenner D. *Long-term risks – Carcinogenic, Hereditary and Teratogenetic Effects. Refresher course* – ASTRO, 2001. – 417 p.
8. Korzeniowski S. // *Reports of practical oncol. and radiother.* – 1998. – Vol. 3(2). – P. 27–33.
9. Bezak E., Takam M., Yeoh E. et al. // *Radiother. and Oncol.* – 2007. – Vol. 84, Suppl. 1. – P. 568.
10. Ограничение медицинского облучения: Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 20 от 29.06.2000.
11. Лучевая терапия в комплексном лечении больных раком молочной железы II–III стадий: Метод. рекоменд./А.С. Павлов, Г.В. Муравская, С.К. Рыболова и др. – М., 1988. – 18 с.
12. Diallo et al. // *Rad. Oncol.* – 1996. – Vol. 38. – P. 269–271.
13. Schneider U. // *Radiother. and Oncol.* – 2007. – Vol. 84, Suppl. 1. – P. 537.

И.Г. Тарутин, Г.В. Гацкевич,  
А.И. Голубовский

ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской  
радиологии им. Н.Н. Александрова»,  
Минск, Республика Беларусь

## Технические аспекты методик тотального облучения пациентов перед пересадкой костного мозга

### Technical aspects of the techniques of total irradiation in patients before the bone marrow transplantation

**Summary.** Technical dosimetric substantiation of the choice of techniques for total irradiation of the patients before bone marrow transplantation was done. The analysis of 4 methods of total irradiation performed on a heterogeneous phantom and a group of patients showed that of 31 patients over 60 % survived bone marrow transplantation and are alive.

**Key words:** total irradiation, bone marrow transplantation.

**Резюме.** Проведено техніко-дозиметричне обґрунтування вибору методик тотального опромінювання пацієнтів перед пересадженням кісткового мозку. Аналіз 4 методів тотального опромінювання, які проводили на гетерогенному фантомі й на групі пацієнтів, показав, що з 31 хворого, які отримали лікування, понад 60 % успішно перенесли пересадження кісткового мозку і живі.

**Ключові слова:** тотальное облучение, пересадка костного мозга.

**Ключевые слова:** totальное облучение, пересадка костного мозга.

Хотим представить результаты исследований по разработке методики тотального облучения пациентов излучением  $^{60}\text{Co}$  перед пересадкой костного мозга, проведенных сотрудниками ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Согласно разработанной нами методике пациент дважды за сеанс (в положении лежа на спине и на животе) прокатывается под пучком излучения на специальном транспортере. Равномерность облучения достигается за счет использования болюсов и спойлера.

В связи с планами организации тотального облучения детей и подростков, необходимо было решить вопросы адаптации данной методики применительно к линейному ускорителю.

При выборе методики тотального облучения мы исходили из следующих требований:

А. Неравномерность распределения дозы облучения как в поперечном, так и в продольном сечении тела пациента не должна превышать  $\pm 5\%$ .

Б. Доза за курс облучения (четыре сеанса) должна быть равной 12 Гр, а на легкое — не превышать 8 Гр.

В. Длительность сеанса быть приемлемой.

Г. Методика быть достаточно простой в исполнении.

Д. Сеансы облучения должны относительно комфорто переноситься пациентом.

В процессе исследований мы изучили возможности тотального облучения пациента четырьмя методами.

Метод первый — облучение пучком гамма-излучения  $^{60}\text{Co}$  с расстояния 5 м, при котором больной целиком попадает в поле облучения.

Исследования показали: данный метод не обеспечивает требуемой равномерности облучения в плоскости, поперечной телу пациента; не найдены реальные возможности экранирования легких от переоблучения; реальная длительность сеанса составляет более 3 часов.

Метод второй — многопольное облучение тела больного. Его суть состоит в том, что отдельные части тела пациента облучаются полями различных размеров с различными временами облучения. Больной облучается в положении лежа на спине и на животе.

От использования данного метода мы отказались по следующим причинам:

А. Измерения доз по линиям стыковки полей облучения с помощью ТЛД-детекторов показали большую вероятность недо- или переоблучения тканей вдоль этих линий.

Б. Сокращение времени сеанса облучения за счет уменьшения расстояния источник — поверхность (РИП) «съедается» за счет потерь времени на установку полей облучения, так как число таких полей может составлять 24 и более.

Метод третий — комбинированное облучение пациента.

При этом сочетаются элементы методов — многопольного и облучения одним полем с большого расстояния.

Этот метод мы также не можем рекомендовать для клинического использования, так как в нем присутствуют недостатки, присущие первым двум методам.

Метод четвертый — позиционное облучение посредством прокатки пациента под пучком гамма-излучения на специальном транспортере.

Тотальное облучение при этом осуществляется путем прокатки пациента на подвижном транспортере, расположенным на полу под вертикальным пучком фотонов радиотерапевтического аппарата АГАТ-С. Режим облучения — позиционный, заключающийся в том, что пациент движется через поле облучения с остановкой транспортера через каждые 2 см и выдержкой в течение рассчитанного времени облучения, одинакового для каждой позиции. Облучение проводится в двух положениях пациента: лежа на спине и на животе.

Следует указать, что для достижения требуемой ширины пучка излучения (55–60 см в плоскости деки транспортера) штатив с излучателем аппарата АГАТ-С потребовалось поднять на 50 см над уровнем пола.

По результатам исследований данный метод рекомендован нами для клинического использования.

Основания для выбора этого метода таковы:

А. Время сеанса тотального облучения при мощности опорной дозы 0,15–0,20 Гр/мин (РИП = 220 см, поле  $40 \times 50 \text{ см}^2$ ) составляет 2,0–2,5 часа, что вполне допустимо.

**Б.** Имеется возможность использования защитных блоков из сплава Вуда для предохранения легких от переоблучения и болюсов для выравнивания дозного распределения вдоль продольной оси тела пациента.

**В.** Отклонения значений доз от заданного значения не превышают 5 % в точках, расположенных как вдоль продольной оси тела больного, так и в его поперечных сечениях.

**Г.** Существует возможность расчета времени сеанса облучения и других параметров с помощью компьютера.

**Д.** Возможно производить дозовый контроль с помощью термолюминесцентных детекторов.

**Е.** Подготовка к сеансу тотального облучения, укладка пациента и проведение сеанса не представляют больших трудностей для медицинского персонала.

### **Физико-дозиметрическое обеспечение условий тотального облучения**

Измерения глубинных и профильных распределений мощности поглощенной дозы проводились нами в водном фантоме под спойлером на РИП = 218 см.

Исследования показали, что для больших полей ( $50 \times 50 \text{ см}^2$ ) можно не учитывать зависимость мощности дозы от размеров поля.

За опорную мощность поглощенной дозы мы принимали мощность поглощенной дозы на поверхности водного фантома для поля  $50 \times 50 \text{ см}^2$  на РИП<sub>опор.</sub> = 218 см (соответствует толщине тела пациента 22 см), под спойлером. Так как для расчета параметров тотального облучения, согласно выбранной методике облучения пациента, необходимо знать значение мощности поглощенной дозы на коже больного в районе опорной точки (около пупка), то для РИП, отличных от 218 см, значения мощности поглощенной дозы перерасчитывали по методу обратных квадратов.

В процессе исследований измерения значений поглощенных доз в точках, расположенных на поверхности и внутри гетерогенного фантома, проводились с помощью термолюминесцентных детекторов.

### **Оценка равномерности распределения дозы вдоль продольной и поперечной осей тела пациента**

Так как пучок гамма-излучения аппарата АГАТ-С расходящийся, то при протяжке пациента на транспортере, он наезжает раньше на точки тела больного, касающиеся плоскости стола транспортера, а потом на расположенные выше. Поэтому с целью уменьшения неравномерности облучения в поперечном сечении тела облучаемого за счет этого эффекта, при расчете числа позиций облучения (шагов) длина опорного поля облучения выбиралась на уровне середины тела больного.

Исследования, проведенные с помощью гетерогенного фантома, показали, что при выравнивании с помощью болюсов толщины отдельных частей тела пациента до толщины в опорной точке возможно дости-

гать неравномерности в распределении дозы менее 5 %.

Неравномерность дозного распределения в поперечном сечении тела больного при облучении его двумя встречными пучками зависит от толщины пациента и не может быть устранена, так как является функцией глубинного распределения мощности поглощенной дозы. Расчеты показали, что для больных с толщиной тела больше 25 см уменьшение дозы в центре тела, относительно дозы на коже, превысит 5 %.

Уменьшает неравномерность дозного распределения также использование спойлера, устанавливаемого между пациентом и источником излучения. Спойлер (пластина из оргстекла толщиной 10 мм) позволяет вывести максимум поглощенной дозы на кожу пациента.

### **Проведение сеанса облучения**

Пациента укладывают на транспортере таким образом, чтобы расстояние от границы поля облучения до крайней точки тела больного было равным 5 см.

Ширина поля облучения должна быть больше ширины тела пациента (в нашем случае она составляла 58 см). Длина поля облучения определяется расчетным путем по выбранной длине поля на полутора толщине тела больного в опорной точке и меняется в пределах 40–50 см.

На пациенте закрепляют защитные блоки из сплава Вуда толщиной около 1,5 см, экранирующие от переоблучения легкие, и болюсы (мешочки с рисом) для выравнивания толщины отдельных частей тела облучаемого до требуемой величины (она должна быть равной или не более чем на 2 см меньше толщины тела пациента в опорной точке).

На пульте управления транспортером задают число позиций облучения, величину шага перемещения из позиции в позицию, время облучения в одной позиции. На пульте управления гамма-аппарата АГАТ-С задают время прокатки пациента в одном положении. Запуск заданной на пульте управления транспортером программы на исполнение должен совпадать с началом сеанса облучения («Затвор открыт»). Прокатка пациента под пучком излучения заканчивается тогда, когда крайняя точка его тела выезжает на 5 см за границу поля облучения.

Сеанс облучения пациента состоит из двух прокаток под пучком излучения: в положении лежа на спине и на животе. После первой прокатки больного переукладывают, при этом переустанавливают защитные блоки и болюсы. Во время каждой из прокаток делают остановку для снятия защитных блоков после их выхода за пределы поля облучения и переукладки болюсов.

Для достижения требуемого эффекта доза за весь курс облучения (четыре сеанса) была выбрана нами равной 12 Гр.

### **Контроль за отпуском дозы**

Контроль доз проводился нами с помощью термолюминесцентных детекторов (LiF) в двадцати выбранных контрольных точках на теле пациента.

Контрольные измерения доз во время проведения первых двух сеансов облучения позволили нам определить различия в глубинных распределениях доз в гетерогенном фантоме и реальном больном, вызванные различием в плотностях, и рассчитать величину поправочного коэффициента для расчета времени сеанса облучения. Эти и дальнейшие измерения показали, что при строгом соблюдении предложенной методики тотального облучения (особенно при установке защитных блоков и укладке болюсов) отклонения величин доз в различных точках тела пациента от расчетного значения не будут превышать 5 %.

В отдельных случаях для измерений входных, выходных и поверхностных доз за сеанс облучения, доз под защитными блоками и болюсами нами был использован клинический дозиметр UNIDOS с камерой 31002.

В проведении контроля за отпусканием дозы на реальном пациенте имеются определенные трудности:

в целях соблюдения стерильности нельзя наклеивать с помощью лейкопластиря детекторы непосредственно на кожу больного;

практически невозможно контролировать дозы во внутренних органах. Недостатком используемых термолюминесцентных детекторов является их достаточно высокая погрешность измерений. Так, в диапазоне доз 2–3 Гр она достигает 10 % и более. С целью достижения большей точности измерений следует (по возможности) использовать больше детекторов.

#### Использование линейного ускорителя для проведения сеансов тотального облучения

Для проведения сеансов тотального облучения целесообразно использовать ускорители с энергией фотонного излучения 2–6 МэВ. Это дает ряд преимуществ, по сравнению с использованием гамма-аппаратов:

ширина поля облучения на РИП = 200 см составляет 70–80 см;

полутени пучка излучения меньше, чем у пучка излучения гамма-аппарата;

большая мощность дозы излучения позволяет сократить длительность сеансов облучения до 1 часа. Это особенно важно при тотальном облучении детей и подростков;

при облучении детей ростом до 130 см возможно использование и многопольной методики облучения (два поля облучения в положении пациента лежа на спине и два — в положении на животе).

Некоторые особенности использования ускорителей для сеансов ТОТ:

требуются несколько большие толщины спайлера и защитных блоков (в зависимости от величины энергии излучения);

вместо времени сеанса облучения рассчитывают количество мониторных единиц.

По результатам исследований, проведенных на гетерогенном фантоме и клинических испытаниях на трех пациентах, разработанная нами методика была

внедрена в клиническую практику в 9-й клинической больнице Минска. К настоящему времени таким образом облучен 31 пациент (на 28.04.2008 г.). Более 60 % из них успешно перенесли пересадку костного мозга и живут. Смерть остальных больных не была следствием лучевых нагрузок при тотальном облучении.

Разработанная методика может быть адаптирована применительно к линейному ускорителю.

Направления, по которым она может быть усовершенствована, нам видятся следующие:

а) разработка программы расчета дозовых нагрузок с изменением в процессе сеанса расстояний между позициями и времени облучения в каждой из них;

б) усовершенствование блока управления автоматизированным транспортером, которое позволит реализовывать более сложные программы облучения как на гамма-аппарате, так и на линейных ускорителях;

в) использование более точных методик контроля за отпусканием дозы.

#### Литература

1. Пилявец В.И., Тарутин И.Г., Хоняк И.А. Подвижный автоматизированный транспортер для тотального и субтотального облучения // Сб. Матер. науч. практик. конф. онкологов Республики Беларусь. — Минск, 1994. — С. 7–9.
2. Тарутин И.Г., Гацкевич Г.В., Голубовский А.И. Методика расчета условий тотального облучения // Сб.: Актуальные проблемы онкологии и медицинской радиологии. — Минск, 2000. — С. 294–302.
3. Муравская Г.В., Тарутин И.Г., Гацкевич Г.В. и др. Тотальное облучение тела при трансплантации костного мозга у онкогематологических больных // Там же. — 2002. — С. 277–283.
4. Тарутин И.Г., Гацкевич Г.В., Голубовский А.И. // Журн. мед. физ., — М. — 2005. І № 2. ІС. 16–24.
5. Quast U. // Strahlenther. und Oncol. — 1987. — Vol. 163, № 4. — P. 241–242.
6. Trott K.-R. // Ibid. — P. 212–213.

М.І. Хворостенко, І.М. Кіхтенко

Дніпропетровська державна медична академія

#### Лікування ускладнень променевої терапії раку шийки матки

#### Treatment of radiation therapy complications in cervical cancer

**Summary.** It was shown that magnetic-laser therapy reduced manifestations of radiation fibrosis, plexitis, arthroses, pain syndrome and was an effective method of treatment for late radiation lesions.

**Key words:** cervical cancer, complications of radiation therapy, magnetic-laser therapy.

**Резюме.** Показано, что магнитолазерная терапия приводит к уменьшению проявления лучевого фиброза, отека, плексита, артрозаартрита, болевого синдрома и является эффективным методом лечения поздних лучевых поражений.

**Ключевые слова:** рак шийки матки, осложнения лучевой терапии, магнитолазерная терапия.

**Ключові слова:** рак шийки матки, променеві ускладнення, магнітолазерна терапія.

Рак шийки матки (РШМ) займає третє місце у структурі онкозахворюваності в жінок. Основою спеціалізованого лікування у переважній більшості

хворих залишається променева терапія (ПТ), що застосовується як самостійно, так і в комбінації з операцівним лікуванням. Проте в зоні опромінювання розвиваються променеві пошкодження (ПП) більш ніж у 41,5 % випадків, що різко знижує якість життя хворих. Особливі страждання викликають пізні ПП, вторинний набряк нижньої кінцівки, біль, артрозоартрит, плексит поперекового сплетіння. Серед клінічно важливих слід виділити післяопераційні рецидивні лімфоми малого таза (РЛМТ), які спричиняють септичні стани. За даними НДІ онкології ім. проф. М.М. Петрова (2003), Санкт-Петербург, РЛМТ зустрічаються в 58,7% ускладнень спеціального лікування хворих на РШМ.

Таким чином, різноманіття клінічних проявів, викликаних необоротним прогресуючим перебігом пізнього ПП, і незначний арсенал засобів спеціалізованої допомоги підкреслюють актуальність цієї проблеми.

Недостатня ефективність запропонованих методів лікування є наслідком емпіричного підходу до терапевтичних заходів, що пов'язано з різними поглядами на механізм розвитку місцевих променевих пошкоджень.

У попередніх роботах в результататах експериментів на лабораторних тваринах нами показано, що змінне

магнітне поле (ЗмМП) певних фізичних характеристик може викликати в тканинах як виражену закономірну стимуляцію їх функціональної активності, так і пригнічення. Закономірність змін, що відбуваються, дозволяє вибрати напрям зміни функціональної активності і задати його ступінь, виражений кількісно [1].

Будь-який процес у живому організмі супроводжується зміною функціональної активності клітин, отже його можна скоригувати при різних патологічних станах в потрібному напрямі.

Виявлені нами відмінності в патогенезі пізніх ПП показали, що в перебігу деяких променевих фіброзів прогресуючий розвиток відбувається з вираженим підвищеннем функціональної активності клітинних структур, а інколи, навпаки, зі зниженням. Okрім зазначених, були виявлені істотні особливості їх відповідей на специфічні дії, що дозволило розділити пізні ПП м'яких тканей на два види — «гарячі» і «холодні» [2].

Дані спостереження лежать в основі вибору ефективного впливу ЗмМП певних фізичних характеристик на основні ланки патогенезу пізніх променевих пошкоджень.

В досліджені вивчалися можливості магнітолазерної терапії при лікуванні ускладнень у 42 хворих після ПТ з приводу РШМ з розвинутим фіброзом тка-

Таблиця 1

*Розподіл хворих за ступенем тяжкості вторинного набряку нижньої кінцівки*

Ступінь тяжкості вторинного набряку	Локалізація вторинного набряку		
	н/з гомілки	в/з гомілки	стегно
I	15	12	7
II	13	13	11
III	9	10	15
IV	5	7	9
Разом	42	42	4

Таблиця 2

*Зміна кола сегментів нижньої кінцівки після магнітолазерної терапії*

Сегмент	Стадія	Кількість хворих	Різниця кола сегмента		$p <$
			до лікування	після лікування	
Стегно	I	7	$1,4 \pm 0,4$	$0,2 \pm 0,3$	0,05
	II	11	$3,2 \pm 0,4$	$1,4 \pm 0,3$	0,01
	III	15	$5,5 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,7$	0,05
	IV	9	$8,6 \pm 0,6$	$4,5 \pm 0,5$	0,001
В/з гомілки	I	12	$1,3 \pm 0,4$	$0,3 \pm 0,2$	0,05
	II	13	$3,5 \pm 0,4$	$2,0 \pm 0,4$	0,02
	III	10	$5,1 \pm 0,4$	$3,6 \pm 0,5$	0,05
	IV	7	$7,8 \pm 0,6$	$5,0 \pm 0,8$	0,05
Н/з гомілки	I	15	$1,35 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,3$	0,05
	II	13	$3,1 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,4$	0,02
	III	9	$5,1 \pm 0,4$	$3,2 \pm 0,5$	0,02
	IV	5	$6,8 \pm 0,3$	$4,0 \pm 0,4$	0,01

нин та з рецидивними післяопераційними лімфомами малого таза, більовим синдромом, вторинним лімфостазом нижньої кінцівки, артрозоартритом тазостегнового суглоба і променевим плекситом попереково-крижового сплетіння.

Пациєнтів із розвиненням пухлинного процесу включали з груп спостереження. У подальшому їм за необхідністю проводили спеціальне лікування.

У хворих на РШМ при комбінованому лікуванні дистанційну ПТ проводили у статичному режимі щодня по 2 ГР до СОД 40 ГР у точці Б або поєднано-променевим методом, який включав: дистанційну гамма-терапію з РОД 4 ГР на т. В, СОД — 16 ГР і внутріпорожнинне опромінювання по 10 ГР в т. А за 2 фракції з подальшою операцією через 3—7 днів. При лікувальному режимі поєднано-променевої терапії СОД в т. А досягала 65—75 ГР, в т. Б — 55—65 ГР.

Серед хворих з ускладненнями, залежно від виду променевого лікування, передопераційну ПТ отримали 28 осіб, лікувальний курс — 14.

Основні синдроми: фіброз тканин малого таза — 42 випадки; біль — 42; артроз — 36; лімфостаз — 42; плексит — 23; РЛМТ — 28.

Зміни, що відбувалися з боку променевого фіброзу і викликаних ним ускладнень, визначали клінічними та інструментальними методами.

Для реєстрації динаміки перебігу променевого фіброзу і РЛМТ при необхідності застосовували УЗД на апараті Sonoline G 60 S фірми Siemens і радіонуклідне визначення мікроциркуляції за допомогою фотомісійного томографа ГКС 301-Т («Тамара»).

Ступінь тяжкості більового синдрому оцінювали залежно від необхідності і виду знеболювального засобу. Біль легкого ступеня тяжкості відзначено у 18 хворих; середнього — у 21; важкого — у 3. Для оцінки лімфостазу використовували класифікацію, запропоновану І.С. Селивановим (1985). Як було розподілено хворих за ступенем тяжкості вторинного набряку нижньої кінцівки, показано в табл. 1.

Ступінь тяжкості артрозоартриту оцінювали з огляду на збереження функціональної активності в тазостегновому суглобі, шляхом обчислення відсотка збереженого об'єму руху на боці ураження. За 100 % приймали максимальний кут підйому і відведення кінцівки, суглоб якої був на протилежному боці від зони опромінювання.

До першого ступеня належали випадки, коли об'єм руху в суглобі на боці ураження перевищував 80 % порівняно з контраполаральним. Другий ступінь — з об'ємом руху в кінцівці на боці опромінення 50—80 %; третій — менше 50 %. Так, перший ступінь спостерігали у 12 хворих; другий — у 16; третій — у 8.

Тяжкість прояву променевого плекситу оцінювали за неврологічними змінами в пошкоджений кінцівці. Перший ступінь — за наявністю болю в кінцівці зі зміною чутливості пальців; другий — у разі парестезії пальців, стопи або кінцівки зі зниженням об'єму довільних рухів в її сегментах; третій — при парезі.

Променевий плексит I ст. спостерігали у 11 пацієнтів; II — у 10; III — у 2.

Магнітотерапію проводили двома зустрічними полями з індукцією змінного поля в центрі ушкоджених тканин 12—30 мТл, синусоїdalним струмом, частотою 50 Гц. Час опромінювання складав 10—15 хвилин. Потенціювали дію ЗмМП низькоенергетичним інфрачервоним лазерним випроміненням напівпровідникового лазера «Узор». Опромінювали в імпульсному режимі, з потужністю одного імпульсу 2 Вт і частотою 1500 Гц, по 2 хвилини на кожне поле. Курс лікування становив 20—45 сеансів магнітолазерної терапії. В зону дії магнітолазерного випромінення включали: пахвинно-стегнові зони, клубові і сакральну.

В результаті проведеного лікування відбувалося зменшення проявів променевого фіброзу, набряку, плекситу, артрозоартриту, більового синдрому, рецидивних лімфом.

Зниження більового синдрому спостерігали у переважної більшості хворих (97 %), купірування — у 22, зменшення — у 19; у 1 хворого він залишився без змін.

Зменшення набряку кінцівки після лікування наведено в табл. 2.

Об'єм руху у 7 хворих з артрозоартритом відновився повністю, у 22 збільшився, у 5 лікування не дало ефекту.

Симптоми плекситу у 20 пацієнтів зменшилися, у 3 залишилися без змін.

Слід зазначити, що у 27 хворих з променевими фіброзами малого таза супутньою патологією були рецидивні накопичення лімфи в тканинах малого таза. Усі пацієнтки неодноразово отримували протизапальне, антибактеріальне і симптоматичне лікування, за необхідності — дренування ділянок скупчення лімфи. Незважаючи на проведені заходи, лімфа знов накопичувалася, прогресувало запалення і дистальний набряк кінцівки.

Магнітолазерна терапія приводила до зменшення запалення та набряку кінцівки, розсмоктування РЛМТ.

Таким чином, магнітолазерна терапія є ефективним засобом надання допомоги хворим з променевим фіброзом малого таза, ускладненим рецидивним накопиченням лімфи в його тканинах, що супроводжується болем, дистальним набряком, плекситом, артрозоартритом.

## Література

1. 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 // Научные открытия (сб. кратких описаний научных открытий — 2002 г.). — М., 2002. — Вып. 1. — С. 22.
2. Кихтенко И.Н., Хворостенко М.И., Мечев Д.С., Калашников С.В., Тымчук С.Н., Ковтуненко А.В. Закономерность патогенеза поздних местных лучевых повреждений мягких тканей организма человека // Там же. — М., 2004. — Вып. 2. — С. 41—44.

Т.П. Якимова, І.М. Пономарьов

ДУІнститут медичної радіології

ім. С.П. Григор'єва АМН України, Харків

## Морфологічні зміни шкіри при локальному опромінюванні пухлини в СОД 34 Гр у хворих на рак грудної залози при органозберігальних операціях

### Morphological changes of the skin at local tumor irradiation at a total focal dose of 34 Gy in patients with breast cancer at organ-preserving surgery

**Summary.** Investigation of the changes in the tissues surrounding the tumor in patients with T1N0M0–T1-2N0-1M0 breast cancer after a course of radiation therapy at a total focal dose of 34 Gy did not reveal any damage to the derma and hypoderma which could cause radiation fibrosis or ulcer in the future.

**Key words:** breast cancer, organ-preserving surgery, local irradiation, radiation skin lesions.

**Резюме.** Изучение изменений в окружающих опухоль тканях у больных с РГЖ Т1N0M0–T1-2N0-1M0 после лучевого воздействия в СОД 34 Гр не выявило лучевых повреждений дермы и гиподермы, которые могли бы привести в последующем к возникновению лучевых фиброзов или язв.

**Ключевые слова:** рак грудной железы, органосохраняющая операция, локальное облучение опухоли, лучевые повреждения кожи.

Рак грудної залози (РГЗ), найпоширеніше злоякісне захворювання жінок у розвинених країнах світу, є однією з величезних проблем сучасної онкології [1, 2]. У структурі онкологічної захворюваності жіночого населення РГЗ займає перше місце і має тенденцію до неухильного зростання [3]. Смертність від онкологічних захворювань у жінок працездатного віку нині навіть випереджає смертність від серцево-судинної патології [4].

Останнім часом практичного поширення набули консервативні операції в поєднанні, як правило, з після-операційною променевою терапією (ПТ). Проблема, яка майже завжди виникає при виконанні такого лікування, — це локальне рецидивування в оперованій грудній залозі.

Найважливішим компонентом комплексного лікування РГЗ є ПТ, яка сприяє девіталізації клітин пухлини і підвищенню аблляції операційного поля [5, 6].

Оскільки нами був розроблений, апробований і впроваджений абсолютно новий метод ПТ з локальним опромінюванням пухлини в передопераційному періоді концентрованим опроміненням в досить високій сумарній осередковій дозі (СОД) при органозберігальних операціях у хворих на РГЗ, виникла необхідність провести морфологічне дослідження тканин у грудній залозі, що залишилася, з метою виявлення можливих променевих ушкоджень шкіри, що і стало метою даної роботи.

У передопераційному періоді хворим на РГЗ Т1N0M0–T1-2N0-1M0 стадій проводили курс ПТ концентрованим опроміненням в СОД 34 Гр на пухлину і 25 Гр на всю грудну залозу. Операцію в обсязі квадрантектомії з видаленням пахової, підключичної та підлопаткової жирової клітковини з лімфатичними вузлами, виконували через 24 години. Матеріалом для дослідження була шкіра хворих на РГЗ розміром 6 × 6 см, розташована над пухлиною, яку піддавали променевій дії в дозі 34 Гр.

Шматочки шкіри після фіксації в 40 %-вому розчині формаліну піддавали парафіновій проводці за стандартною методикою, яка використовується в патологоанатомічних лабораторіях, після чого робили зрізи шкіри товщиною 5–7 мкм, які забарвлювали гематоксилін-еозином за методом Ван-Гізона для ідентифікації склеротичних і функціональних змін у дермі та гіподермі.

При вивчені променевих ушкоджень непухлинних тканин за локального опромінювання пухлини РГЗ в СОД 34 Гр, встановлена відсутність, або слабо виражене ушкодження шкіри та її складових, а також гіподерми.

Епідерміс складався з 6–9 шарів базальних, шипуватих, зернистих клітин, суттєво не відрізняючись від норми, а також деякої кількості потовщеного, а місцями тонкого шару зроговілих клітин. Кількість клітин шипуватого шару епідермісу в середньому складала  $5,80 \pm 0,96$ , що відповідає нормі.

Зернистий шар, у основному, складався з 2 лав клітин. З обліком базального, шипуватого та зернистого шарів товщина епідермісу в середньому дорівнювалась  $8,2 \pm 1,1$  лав клітин. Що стосується шару зроговілих клітин, то його товщина варіювала від тонкої до помірної, що відповідає нормі (рис. 1).

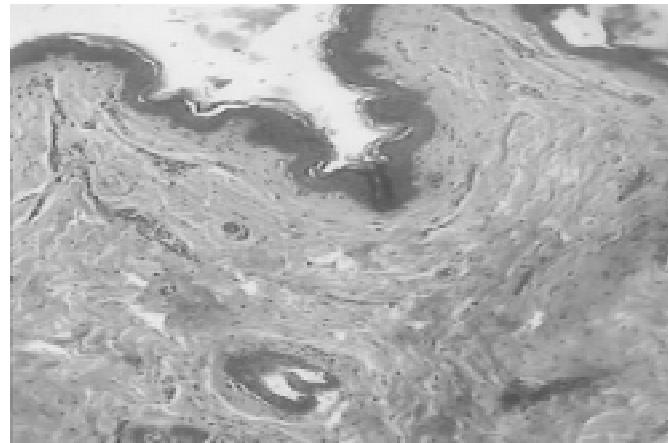


Рис. 1. Шкіра грудної залози, що не опромінювалася. Епідерміс помірно широкий, місцями потовщений з помірно широким роговим шаром. Сосочковий шар дерми складається з ніжних колагенових волокон з невеликою кількістю капілярів і достатньою кількістю фібробластів. Ретикулярний шар дерми представлений зрілою сполучною тканиною. Забарвлення гематоксилін-еозином,  $\times 56$ .

Атрофія епідермісу не була зареєстрована в жодному випадку. Навпаки, в місцях, де базальна мембрана епідермісу робить вигини, роговий шар був товішим.

У сосочковому шарі дерми ми не спостерігали значних змін. Границя між епідермісом і дермою була дещо згладженою. Стан колагенових волокон відповідав нормі. Вони зберегли свою горизонтальну пучкову спрямованість і структуру. Капіляри сосочкового шару дерми були нормальним діаметром, з нормальнюю товщиною стінки і наповненням. Кількість капілярів у сосочковому шарі дерми в середньому дорівнювала  $9,0 \pm 1,4$ . Кількість фібробластів була нормальнюю і в середньому складала  $20,25 \pm 3,12$  екз. у полі зору мікроскопа,  $\times 280$ . Водночас у ретикулярному шарі дерми на місці пухлини, що майже повністю регресує, визначаються явища плазматичного просочення, фібринойдного набухання і фібринойдного некрозу, стінок судин, хоча останнє відмічено тільки в 1 випадку.

При цьому у внутрішній оболонці окремих судин була виявлена ексфоліація і набухання ендотелію. Потові залози ушкоджені частково і трохи, що виражається в скороченні діаметра і величини ацинусів і потовщенні їх базальних мембран. Лише в поодиноких випадках нами виявлено помірне розширення капілярів сосочкового і ретикулярного шарів дерми, набухання і фрагментація колагенових волокон (рис. 2).

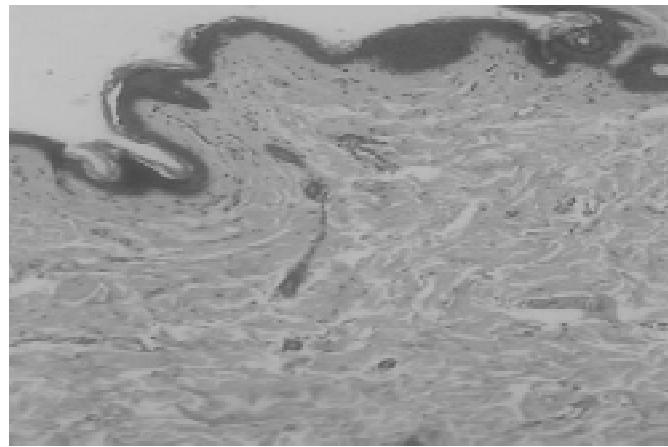


Рис. 2. Шкіра грудної залози після променевої терапії в СОД 34 Гр. Спостерігається незначне стонування епідермісу і деяке потовщення рогового шару, незначне і більш виражене розширення просвіту капілярів сосочкового і ретикулярного шарів дерми, посилення базофілії сосочкового шару, потовщення і фрагментація колагенових волокон. Забарвлення гематоксилін-еозином,  $\times 56$

Не було виявлено помітного ушкодження і атрофії сальних залоз. Розміри їх залишилися нормальними, проте клітини сальних залоз були незначно і очагово зруйновані, місцями виявлялися без'ядерні клітини.

Враховуючи той факт, що сальні залози належать до голокринових, секреція яких відбувається шляхом руйнування клітини, важко визначити, з чим пов'язане руйнування клітин сальних залоз — з їх променевим ушкодженням або радіаційною стимуляцією їх функції. Оскільки в сальних залозах не було виявлено ушкодження тканинної структури, а спостерігалась тільки дистрофія клітин, ми вважаємо, що це, радше, пов'язано зі стимуляцією їх функції. Структура ретикулярного шару дерми також була мало змінена.

Колагенові волокна ретикулярного шару дерми мали ледве помітні дистрофічні зміни у вигляді гомогенізації і незначного набухання, що спостерігалося в 50,0 % випадків. Інколи колагенові волокна не мали будь-яких змін. У поодиноких випадках було помірно виражене ушкодження колагенових волокон у вигляді їх набухання, гомогенізації, фрагментації та порушення орієнтації при їх фрагментації, що може бути пов'язано з особливістю стану сполучної тканини у даних хворих.

Кількість капілярів в ретикулярному шарі дерми в середньому дорівнювала  $3,00 \pm 0,89$  екз. у полі зору, при збільшенні мікроскопа у 280 разів, а кількість фібробластів складала  $13,0 \pm 2,7$  екз. у полі зору,  $\times 280$ , що є характерним для нормальної дерми. Ендотелій капілярів рівномірно заповнював їх периметр, і ушкоджень в ньому не було відмічено. Гладком'язові волокна у поверхневих відділах дерми в 50 % випадків мали дистрофічні зміни у вигляді осередкового лізису ядер. В поодиноких випадках була виявлена їх вакуолізація. Інколи гладкі міоцити були звиті або стоншені (див. рис. 2).

Слід зазначити, що ушкодження торкнулося і деяких нервових волокон. У частки хворих була відзначена слабка гідропічна дистрофія, а інколи — лізис шваннових клітин.

В деяких випадках відзначалося потовщення епідермісу внаслідок набряку. В епітеліоцитах виявлялася гідропічна дистрофія. Через набряк спостерігалася нечіткість дермо-епідермальної границі і структури епідермальної базальної мембрани. В сосочковому шарі дерми спостерігався набряк, розрідження і розволокнення сполучної тканини і помірне розширення капілярів (рис. 3).

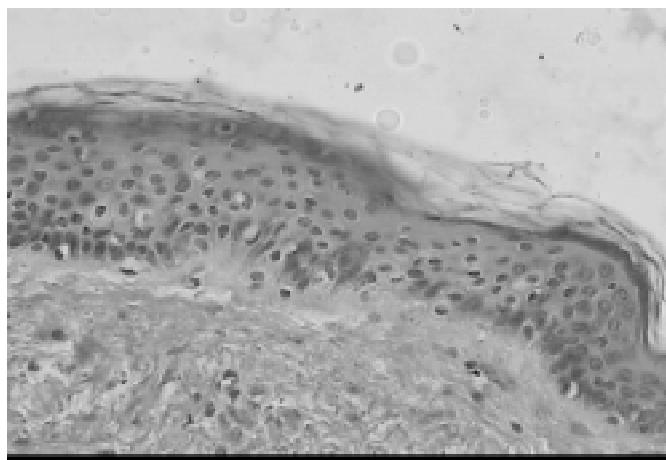


Рис. 3. Шкіра грудної залози після променевої терапії в СОД 34 Гр. Епідерміс і роговий шар дещо гіпертрофовані. Має місце вакуольна дистрофія епітеліоцитів, набряк і посилення базофілії сосочкового шару дерми, нечіткість дермо-епідермальної границі. Забарвлення гематоксилін-еозином,  $\times 280$

Таким чином, при дослідженні морфологічних змін шкіри під впливом локального опромінення пухлини РГЗ в СОД 34 Гр істотних змін, тим більше ушкоджень, шкіри грудної залози не було виявлено. Найбільш значими були: фібринойдне набухання

судин, вакуолізація і порушення форми гладких міоцитів у ділянках шкіри, що локалізувалися у безпосередній близькості до пухлини. Проте в ендотелії ушкоджених судин і в гладких міоцитах виявляли й явища проліферації, що свідчить про збереження репараторних властивостей цих тканин. Подальший післяопераційний моніторинг хворих на РГЗ не виявив клінічних ознак ушкоджень у структурі шкіри опроміненої грудної залози.

### Література

1. Kobayashi S. // *Breast Cancer*. – 2004. – Vol. 11. – P. 156–158.
2. NBCC Peto R. News Articles Announce a Decline in Breast Cancer Mortality. – 2005. – National Breast Cancer Coalition.
3. Смоланка І.І., Склляр С.Ю. // Укр. мед. альманах. – 2005. – Т.8, №3. – С.102–105.
4. Тарутинов В.И. // *Лікування та діагностика*. – 1998. – №2. – С. 22–23.
5. Жовмир В.К., Макидон В.А. Интенсивное предоперационное лечение рака молочной железы при выполнении экономных операций // *Онкология 2000: Тез.докл. II съезда онкологов стран СНГ, Киев, 23–26 мая 2000 г. – К., 2000.* – Реф. 865.
6. Комплексное предоперационное лечение при выполнении экономных операций у больных раком молочной железы / Макидон В.А., Голдобенко Г.В., Жовмир В.К. и др. // *Матер. I съезда онкологов стран СНГ, Москва, 3–6 декабря, 1996 г. – М., 1996.* – Ч. II. – С. 500–501.

Л.П. Чубісов, І.Ф. Височина,  
Н.С. Сергієнко, Н.М. Серьогіна,  
В.І. Котилевська, А. А. Лех, С.Н. Сергієнко  
Луганський обласний клінічний онкологічний  
центр,

Луганський державний медичний університет  
**Прискорений режим фракціонування  
у променевій терапії центрального  
раку легені**

### Accelerated fractionation mode in radiation therapy for central lung cancer

**Summary.** The efficacy of radiation therapy for lung cancer was assessed. Application of different modes of fractionation showed that acceleration increased the number of cases with a positive clinical dynamics: at classical fractionation in 61.0%, accelerated - 79.2% of patients. In patients with stage II improvement at classical fractionation was noted with the ratio 70.4 / 76.1%, stage IIIA - 60.0 / 75.0%, and stage IIIB - 41.6 / 57.1 %.

**Key words:** lung cancer, radiation therapy, accelerated fractionation.

**Резюме.** Оценена эффективность лучевого лечения больных раком легкого. Применение разных режимов фракционирования показало, что ускорение фракционирования при лучевой терапии рака легкого увеличивает частоту случаев положительной клинической динамики: при классическом фракционировании у 61,0 %, а при ускоренном — 79,2 % пациентов. Среди больных со II ст. улучшение при классическом ускоренном фракционировании имело место в соотношении 70,4/76,1 %, с IIIA ст. — 60,0/75,0 %, IIIB — 41,6/57,1 % случаев.

**Ключевые слова:** рак легкого, лучевая терапия, ускоренное фракционирование.

**Ключові слова:** рак легені, променева терапія, прискорене фракціонування.

В останні роки зростання захворюваності на рак легені (РЛ) істотно випереджає ріст цього показника при інших локалізаціях неопластичного процесу. При цьому серед жінок темпи збільшення захворюваності на РЛ істотно вищі, ніж серед чоловіків, що більшість авторів пояснюють постійним зростанням кількості жінок, що пристрасилися до куріння. Сучасна ситуація в суспільстві і медицині не сприяє ранній діагностиці пухлин, зокрема й раку легені. У зв'язку з цим найрадикальніший — хірургічний метод лікування — часто виявляється марним, частіше — через задавненість виявленого ракового процесу в таких хворих. Саме з цієї причини консервативні методи лікування РЛ (променева терапія (ПТ), хемотерапія та їх комбінація) часто стають методом вибору.

У роботі представлено аналіз результатів ПТ 107 пацієнтів (майже всі чоловіки) віком 37–74 роки, хворих на центральну форму РЛ: II стадії — 48 чоловік, IIIA — 40, IIIB стадії — 19, які отримували ПТ протягом 2005–2007 рр. Діагноз ґрунтувався, в основному, на даних рентгенологічного (зокрема комп'ютернотомографічного) і бронхологічного досліджень, які встановили: в 75 випадках ендбронхіальне зростання пухлини, в 25 — екзбронхіальне і в 5 — перибронхіальне. Всі випадки верифіковано гістологічно чи цитологічно. З урахуванням стадії ракового процесу, гістологічної структури та переважного характеру росту пухлини пацієнтів було розподілено на дві групи, які отримували різні варіанти ПТ. Класичний її варіант проводили 1-ї групі пацієнтів за розщепленою методикою в 2 етапи з величинами доз РОД — 2 Гр, СОД — 60 Гр. Прискорений режим фракціонування, застосовуваний у 2-ї групі хворих, також передбачав 2-етапне розщеплене опромінювання, але разову дозу підводили за 2 сеанси (по 1,25 Гр через 4 години). У об'єм опромінювання входив патологічний пухлинний осередок, прилеглі лімфатичні вузли кореня легені, а також бронхопульмональні, трахеобронхіальні, біfurкаційні та паратрахеальні лімфовузли.

Результати проведеного лікування оцінювали через 1,5–2,0 місяці по завершенні лікування як часткову регресію пухлини, стабілізацію та прогресування.

Під частковою регресією новоутвору розуміли значне зменшення чи зниження загальної слабості, задишки, кашлю і кровохаркання, нормалізацію чи зниження до субфебрілітету температури тіла, значне зниження рентгенологічних симптомів порушення бронхіальної провідності, зменшення на 50 % і більше тіні пухлинного вузла.

Як стабілізацію процесу розрізнявали ті випадки, коли пацієнти відзначали зменшення загальної слабості, задишки, зниження інтенсивності кашлю зі зменшенням видіlenь, відсутність рентгенологічних ознак збільшення ступеня бронхостенозу, стабілізацію розмірів пухлинного вузла чи його зменшення до 50 %.

Прогресування процесу пов'язане з відсутністю позитивних зсувів у суб'єктивних і об'єктивних про-

явах хвороби або збільшення на 25 % розміру пухлини.

Порівняльні дані про результати лікування у спостережуваних хворих наведено в такій таблиці:

Результати лікування	Разом	Група							
		1-ша				2-га			
		II	IIIА	IIIБ	разом	II	IIIА	IIIБ	разом
Часткова регресія	71	19	12	5	36	16	15	4	35
Стабілізація	21	5	2	4	11	5	3	2	10
Прогресування	15	3	6	3	12	—	2	1	3
Разом	107	27	20	12	59	21	20	7	48

Як свідчать наведені в ній дані, ПТ була ефективною у 92 (85,9 %) хворік, зокрема серед пацієнтів 1-ї групи (традиційна розщеплена 2-етапна ПТ) — у 47 (87,3 %); серед 2-ї групи (прискорений режим фракціонування) — у 45 (93,7 %).

У спостережуваній групі хворих позитивна динаміка (поліпшення) мала місце в 71 (66,3 %) випадку, причому серед пацієнтів 1-ї групи у 36 (61,0 %), 2-ї групи — у 37 (72,9 %) осіб. З урахуванням стадії неопластичного процесу встановлено зворотну залежність частоті ефективного лікування і стадії захворювання, причому ця закономірність простежувалася в обох групах пацієнтів. Так, серед хворих із II стадією процесу поліпшення було досягнуто в 70,4 і 76,1 % випадків відповідно, при IIIА стадії — в 60,0 і 75,0 % і при IIIБ стадії — лише в 41,6 та 57,1 % спостережень. Крім того, ми зіставили частість сприятливої динаміки після проведеної ПТ і характер переважного росту пухлини. Виявилося, що ефективність ПТ вище в пацієнтів з єндобронхіальним і екзобронхіальним ростом пухлини, що ми схильні пояснити зменшеннем ступеня обструкції чи компресії ураженого бронха внаслідок регресу пухлини. При цьому зберігається тенденція отримання кращих результатів при проведенні прискореного режиму фракціонування (відповідно 78,1 і 71,8 проти 84,3 і 82,2 %).

Отже не менше 50 % випадків центрального РЛ — це плоскоклітинний рак, який відрізняється більшою радіостійкістю, ніж залозистий або дрібно-клітинний. Та попри це, застосування прискореного режиму фракціонування дозволяє підвищити ефективність ПТ центральної форми РЛ і оптимізувати прогноз щодо життя хворих цієї категорії.

### Література

1. Новое в терапии рака легкого / Под ред. Н.И. Переvodчиковой. — М., 2003. — С. 184.
2. Зырянов Б.Н., Величко С.А., Макаркин Н.А. и др. Рак легкого. — Томск, 1997. — С. 343.
3. Саркисян Ю.Х., Харченко В.П., Ильин В.И., Вирвичуте Д.В. Лучевая терапия периферического рака легкого с распадом // Тез. докл. науч. конф. «Онкология и радиология -90». — Алма-Ата, 1990.
4. Старенський В.П., Мороз В.А., Сухіна О.М. та ін. Аналіз променевих ускладнень при опромінюванні прискореним фракціонуванням з приводом раку легені в умовах комплексної антиоксидантної терапії // Зб. наук. праць КМАПО ім. П.Л. Шупика. Чернігів, 2002. — С. 208–215.