

ки у вищезазначених групах хворих на етапах ХПТ свідчили про позитивний лікувальний ефект.

Дослідження молекулярно-генетичних показників місцево-поширених карцином шийки матки у процесі ППТ на фоні гідроксисечовини та лаферону (3-тя, основна група) демонструє відсутність суттєвих змін у статусі ДНК-геномів пухлин диплоїдного типу, на відміну від анеуплоїдних, у яких динаміку вмісту і плоїдності ДНК, а також показники проліферативної активності можна розглядати як прояв вираженого лікувального ефекту.

Виходячи з даних ДНК-проточної цитометрії матеріалу біопсій пухлин шийки матки, можна дійти висновку про більш виражену чутливість такої пухлини з диплоїдним варіантом геномів до ППТ у поєднанні з цитотоксичним впливом препаратів фторпіримідинового ряду в радіомодифікувальних дозах та лаферону. У пухлинах шийки матки анеуплоїдного типу відзначено більш виражений позитивний відгук на ППТ на фоні гідроксисечовини у радіомодифікувальних дозах і лаферону.

Зважаючи на недостатню кількість спостережень, репрезентовані дані не є статистично вірогідними. Разом з тим, дослідженнями статусу ДНК карцином шийки матки у процесі консервативної терапії встановлено кореляцію між динамікою молекулярно-генетичних показників МП РШМ і відгуком пухлин на консервативне лікування. Триває набір клінічного та експериментального матеріалу.

Отже, застосування динамічного комплексного ультрасонографічного обстеження, КТ/МРТ хворих на МП РШМ у процесі ХПТ в поєднанні з клінічними, морфологічними та молекулярно-генетичними дослідженнями дає можливість об'єктивно оцінити реакції пухлин на цитотоксичну терапію і може застосовуватись для моніторингу лікування.

Запровадження комплексного радіодіагностичного обстеження хворих на МП РШМ у поєднанні з клінічними, морфологічними та молекулярно-генетичними дослідженнями у процесі консервативного лікування сприяє підвищенню його ефективності.

Література

1. Тюрин И.Е. // *Практ. онкол.* — 2007. — Т. 8, № 4. — С. 188–193.
2. Голдобенко Г.В., Канаев С.В. // *Вопр. онкол.* — 1997. — Т. 43, № 5. — С. 48–57.
3. Виноградов В.М. // *Практ. онкол.* — 2007. — Т. 8, № 4. — С. 194–203.
4. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В. // *Матер. науч.-практ. конф. «Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии».* — Обнинск, 2002. — С. 18–20.
5. *Довідник онколога.* — Вид. 2-ге, доп. і переробл. — Я.В. Шпарик, І.В. Ковальчук, Т.Б. Качмар, Б.Т. Білинський. — Львів: Галиць. видав. спілка, 2001. — С. 128.
6. Іванкова В.С., Храповська Н.М., Хруленко Т.В. // *УРЖ.* — 2008. — Т. XVI, вип. 3. — С. 301–305.

В.П. Івчук, М.В. Соколовська, Л.М. Синюшкіна
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ,

Київська міська онкологічна лікарня

Новаторські підходи до планування і променевого лікування хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини

Innovation approaches to planning and radiation treatment of patients with cancer of oral mucosa

Summary. Comparative analysis of radiation treatment of 170 patients with oral mucosa cancer was done. It was established that the use of different methods of tumor radiosensibilization allows to increase the frequency of cases of its complete regression by 16–27 % and 3-year total survival – by 12–32 %. Tumor sensibilization with small radiation doses is most effective.

Key words: oral mucosa cancer, radiosensibilization, radiation therapy.

Резюме. Проведен сравнительный анализ лучевого лечения 170 больных раком слизистой оболочки ротовой полости. Установлено, что применение различных методов радиосенсибилизации опухоли позволяет увеличить частоту случаев ее полной регрессии на 16–27 %, а 3-годовалую общую выживаемость — на 12–32 %. Наиболее эффективен при этом метод сенсибилизации опухоли малыми дозами облучения.

Ключевые слова: рак слизистой оболочки полости рта, радиосенсибилизация, лучевая терапия.

Ключові слова: рак слизової оболонки порожнини рота, радіосенсибілізація, променева терапія.

Рак слизової оболонки ротової порожнини (РСОРП) серед всіх різновидів раку голови та шиї посідає одне з перших місць за рівнем захворюваності і смертності як у нашій країні, так і за кордоном [1, 2]. Як показав досвід, успішне хірургічне лікування цих хворих можливе лише на ранніх стадіях процесу. Але в переважній більшості випадків воно спричиняє каліцтво і не завжди забезпечує належну радикальність лікування. Тому все частіше віддається перевага променевому методу терапії. Він не супроводжується косметичними дефектами обличчя і тяжкими функціональними розладами органів порожнини рота.

Разом з тим, радіотерапія цієї нозології пов'язана з такими побічними ефектами, як променеві реакції і ушкодження. Це зумовлено тим, що пухлини ротової порожнини мають середній і низький ступінь радіочутливості за рахунок гіпоксичних клітин і супроводжуються запальним компонентом. Тому для ерадикації пухлини необхідно підвести дози радіації, які значно перевищують толерантність здорових навколишніх тканин. Це і спричиняє радіаційні ураження та ускладнення [3].

Ці чинники зумовлюють необхідність підвищення радіочутливості пухлин, а також концентрації достатньо високої дози (70–80 Гр) в пухлині при значному обмеженні її рівнів в навколишніх здорових тканинах.

Одним із шляхів вирішення цієї проблеми є вдосконалення планування і розробки нових методик променевого лікування з підвищенням радіочутливості пухлини.

Наша робота базується на променевому лікуванні 170 хворих на РСОРП II–III стадій. Серед лікованих було 140 чоловіків та 30 жінок. Вік пацієнтів — від 34 до 85 років. II стадія захворювання (T2N0M0) була у 85 хворих, III стадія (T3N0M0, T1-3N1M0) — також у 85 пацієнтів. Розташування пухлин було таким: язик — 32 хворих, слизова оболонка дна порожнини рота — 39, інші локалізації (щока, піднебіння, альвеолярний відросток верхньої та нижньої щелепи) також 39 осіб. У 96 пацієнтів був ендофітний характер росту пухлини, у 74 — екзофітний. Діагноз морфологічно діагностовано в усіх хворих — плоскоклітинна карцинома різного ступеня диференціювання.

Із 170 пацієнтів у 120 променево лікування здійснювали із застосуванням радіосенсибілізації (РС) пухлини. Залежно від застосування методів підвищення радіочутливості пухлин, хворі були розподілені на 4 групи — по 30 осіб у кожній. Контрольну групу склали 50 пацієнтів, яким променево лікування проводили без радіосенсибілізації (табл. 1).

Планування радіотерапії та вибір методу РС проводили з урахуванням таких чинників: локалізація новоутвору, стадія захворювання, тип росту пухлини та ступінь її диференціювання, а також загальний стан здоров'я хворого.

Дистанційна променево терапія (ДПТ) проведена 125 хворим, зокрема 30 пацієнтам контрольної групи. Поєднану променево терапію (ППТ) отримали 45 хворих, серед них 20 — контрольної групи.

Дистанційне опромінювання пухлини язика, слизової дна ротової порожнини планували з 2 зустрічних полів єдиним фігурним полем разом з лімфовузлами верхньої половини шиї.

Пухлини щоки, альвеолярних відростків верхньої і нижньої щелепи, піднебіння планували опромінювати окремими полями з лімфовузлами верхньої половини шиї. Опромінювання лімфатичних вузлів нижньої половини шиї здійснювали з переднього шийного поля.

Дистанційне опромінення проводили класичним фракціонуванням (РОД 2,0–2,3 Гр) 5 разів на тиждень. Сумарна осередкова доза (СОД) на I етапі лікування становила 40–45 Гр (66–75 од. ЧДФ). На другому етапі зменшеними полями опромінювали первинну пухлину в СОД 20–30 Гр (33–49 од. ЧДФ). При цьому СОД від двох етапів ДПТ становила 60–75 Гр (99–120 од. ЧДФ).

При ППТ всім хворим також виконували дистанційне опромінення за вищеописаною схемою до СОД 50–60 Гр за 2 етапи (82–99 од. ЧДФ). Після цього проводили контактну променево терапію (КПТ) 2 рази на тиждень; РОД на основу пухлини становила 3,5–5,0 Гр, СОД від КПТ дорівнювала 25–35 Гр (40–56 од. ЧДФ) з урахуванням ступеня регресії пухлини, інтенсивності променевих реакцій. Загальна СОД від 2 компонентів при ППТ на пухлину становила 70–80 Гр (115–130 од. ЧДФ).

Вибір методу РС залежав від локалізації пухлини та її поширення в порожнині рота, а також можливостей виконання кожного методу.

Локальну гіпертермію застосували при розташуванні пухлин на боковій поверхні язика, дні порожнини рота, альвеолярному відростку нижньої щелепи.

Внутріпухлинне введення радіомодифікатора (0,5 %-й розчин метронідазолу) проводили пацієнтам із пухлинним процесом у легкодоступних ділянках ротової порожнини, переважно в її передніх відділах, а також при наявності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах.

Термохеморадіотерапію здійснювали у хворих з центральним розташуванням процесу в більш пізніх стадіях захворювання та глибокою пухлинною інфільтрацією тканин.

Метод РС низькою дозою іонізуючого випромінювання використовували у пацієнтів з локалізацією пухлини у важкодоступних для маніпуляцій ділянках ротової порожнини (задні відділи порожнини рота, корінь язика), а також у випадках з особливо несприятливим прогнозом у хворих лише при дистанційному опроміненні.

На методиках РС зупинятись не будемо, оскільки вони детально висвітлені у попередніх наших роботах [4, 5].

Ефективність лікування хворих оцінювали за безпосередніми та віддаленими результатами за такими критеріями: частота променевих реакцій та ступінь їх вираженості, ступінь регресії пухлини (повна, часткова, стабілізація процесу, пролонгація, а також виживання хворих у термін 1 та 3 роки).

Перш за все слід зазначити, що у пацієнтів, яким проводили променево лікування з РС пухлини, істотно підвищувалась її радіочутливість. Це дозволило зменшити СОД за курс лікування на 10–15 Гр порівняно з хворими контрольної групи. Крім того, у хворих, які лікувалися з радіосенсибілізацією пухлин, зменшувалась частота і ступінь вираженості променевих реакцій та ускладнень. Вони легше піддавалися купіруванню медикаментозними засобами, а їх прояви закінчувались раніше на 1–2 тижні (див. табл. 1).

Зауважимо, що при РС методом внутріпухлинного введення радіомодифікатора (0,5 %-го розчину метронідазолу) і низькою дозою іонізуючого випромінювання, ерозивний епітеліт слизової оболонки не спостерігався.

Однак при таких методах РС, як термохеморадіомодифікація та локальна гіпертермія, частота та ступінь вираженості променевих змін у зонах опромінення як на слизових оболонках, так і на шкірі були такими, як у контрольній групі. Це пояснюється тим, що додаткове нагрівання тканин, крім радіосенсибілізуючого ефекту, сприяє ранній появі променевих реакцій та посилює їх інтенсивність. Але пізні променеві ураження (індуративний набряк та фіброз жирової клітковини) спостерігались у контрольній групі вдвічі частіше порівняно з досліджуваними групами.

Порівнюючи безпосередні результати променево лікування, можемо відзначити кращі рівні показників регресії пухлин у хворих, яким проводили терапію із застосуванням РС, ніж у контрольній групі (табл. 2).

Ступінь регресії оцінювали: повна (100 %), часткова (> 50 %), стабілізація процесу (регресія пухлини < 50 %), пролонгація процесу. Аналіз моніторингових даних у групах показав, що безпосередньо після завершення 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 %.

Так, найкращих значень показники повної регресії пухлини досягли при проведенні опромінювання на фоні локальної гіпертермії — 66,7 %. При внутріпухлинному введенні метронідазолу зафіксоване таке значення — 56,7 %. Ефективними виявилися також

радіосенсибілізація малими дозами йонізуючого випромінювання та термохеморадіомодифікація — по 60,0 %.

Через 3 місяці після завершення радіотерапії повна регресія також була більшою при використанні радіомодифікаторів: від 60,0 до 73,3 % (залежно від методу) проти 46,0 % — при традиційному опромінюванні.

Разом з тим, у досліджуваних групах ми відзначили 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 суттєвих змін в цих процесах не спостерігали.

Таблиця 1

Частота та інтенсивність променевих реакцій у хворих на РСОРП залежно від методу РС та у контрольній групі

Група хворих за методом РС пухлини	Променеві реакції та ушкодження, n / %					
	ксеростомія	катаральний епітеліт	зливний епітеліт	десквамативно-ерозивний епітеліт	сухий епітеліт на шкірі	індуративний набряк та фіброз жирової клітковини
I. ПТ + гіпертермія (n 30)	25/83,3	30/100	17/58,3	3/8,3	7/23,3	5/16,7
II. ПТ + метронідазол (n 30)	27/90	30/100	18/60	—	3/10	6/20
III. ПТ + ТХРМ (n 30)	30/100	30/100	21/70	1/3,3	6/20	2/6,6
IV. ПТ + РСМД (n 30)	30/100	30/100	15/50	—	4/13,3	5/16,7
V. Контрольна група (n 50)	50/100	50/100	50/100	12/24	10/20	16/32

Таблиця 2

Безпосередні результати лікування хворих на РСОРП залежно від методу РС 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)	6,7(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)	(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)	6,7(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 група (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)	(2/50)

Таблиця 3

Загальна та безрецидивна виживаність хворих на РСОРП залежно від методу радіомодифікації та в контрольній групі

Група	Виживаність хворих, % (абсолютна кількість)			
	1 рік		3 роки	
	загальна	безрецидивна	загальна	безрецидивна
I. ПТ + гіпертермія (n 30)	76,7(23/30)	73,3(22/30)	53,3(16/30)	40,0(12/30)
II. ПТ + метронідазол (n 30)	73,3(22/30)	70,0(21/30)	43,3(13/30)	36,7(11/30)
III. ПТ + ТХРМ (n 30)	70,0(21/30)	70,0(21/30)	40,0(12/30)	36,7(11/30)
IV. ПТ + РСМД (n 30)	86,7(26/30)	86,7(26/30)	60,0(18/30)	56,7(17/30)
V. Контрольна група (n 50)	50,0(25/50)	46,0(23/50)	28,0(14/50)	20,0(10/50)

Отже, радіомодифікація пухлини, незалежно від методу, забезпечує повнішу пухлинну відповідь на опромінювання на відміну від традиційного променевого лікування без радіомодифікації.

Вивчаючи віддалені результати лікування, ми переконалися, що вони суттєво кращі також у хворих, яких лікували із застосуванням РС пухлини порівняно з традиційною променевою терапією у пацієнтів контрольної групи (табл. 3).

Так, однорічна загальна виживаність вища на 20–36 % (залежно від методу РС), ніж у контрольній групі. Значення показників безрецидивної однорічної виживаності також вищі на 24–40 % порівняно з даними пацієнтів контрольної групи.

Трирічна загальна виживаність у досліджуваних групах становила: 53,3 % у хворих I групи, яким проводили локальну гіпертермію, 43,3 % — в II групі при внутріпухлинному введенні метронідазолу (на 10 % нижче), 40,0 % в III групі при термохеморадіомодифікації (на 13 % нижче ніж у I групі) та 60,0 % — у IV групі при радіосенсибілізації пухлини малими дозами йонізуючого випромінювання (на 6–20 % вище, ніж в інших досліджуваних групах).

У контрольній групі (V) три роки прожили 28 % хворих. Різниця в значеннях показників I та IV груп порівняно з контрольною статистично вірогідна ($p < 0,05$).

Аналіз даних щодо безрецидивної виживаності, яка є одним із показників якості життя хворих, показав, що без ознак рецидиву захворювання 3 роки прожили лише 20 % хворих контрольної групи, що на 17–36 % менше відповідних рівнів показника в досліджуваних групах. Найвища безрецидивна виживаність була у хворих IV групи при РСМД і складала 56,7 % ($p < 0,05$). Це на 16–20 % більше безрецидивної виживаності при інших методах радіомодифікації.

Різниця між величинами показників безрецидивної виживаності хворих при застосуванні гіпертермії, внутріпухлинного введення метронідазолу та термохеморадіомодифікації невірогідна, що свідчить про рівноцінність даних методів.

Як показує наше дослідження, застосування різних методів радіомодифікації пухлин при променевому лікуванні хворих значно підвищує чутливість пухлини до променевого впливу та, відповідно, її локальний контроль. Найефективнішими в цьому плані виявились радіосенсибілізація пухлини малими дозами йонізуючого випромінювання та локальна гіпертермія, які дозволяють досягти позитивної пухлинної відповіді (повна та часткова регресія) в 90 % випадків. Добре зарекомендував себе метод РС внутріпухлинного введення метронідазолу. Найменш ефективною та найбільш травматичною серед досліджуваних методів виявилася термохеморадіомодифікація, оскільки токсичність даного методу для хворих перевищує його ефективність.

Таким чином, застосування радіосенсибілізації пухлини значно підвищує ефективність лікування та якість життя хворих, що диктує необхідність застосування її в широкій клінічній практиці.

Література

1. Рак в Україні 2005–2006 // Бюл. нац. канцер-реєстру України — К.: 2007. — № 7. — 78 с.
2. Федяев И.М., Байрыков И.М., Белова Л.П. и др. Злокачественные опухоли челюстно-лицевой области. — М.: 2000. — 160 с.
3. Курпешев О.К., Бердов Б.А. // Рос. онкол. журн. — 1999. — № 2. — С. 48–52.
4. Івчук В.П., Соколовська М.В. // УРЖ. — 2006. — Т. XIV, вип. 3. — С. 337–339.
5. Івчук В.П., Живецька М.В. // Там же. — 2005. — Т. XIII, вип. 2. — С. 310–313.

Н.М. Каримова, М.А. Гафур-Ахунов,
Ж.Н. Каххаров, Л.В. Ким, Ф.Э. Хайитов

РОИЦ МЗ Республики Узбекистан, Ташкент

Лучевая терапия злокачественных опухолей носоглотки у детей

Radiation therapy for nasopharyngeal malignancy in children

Summary. Of 23 patients who were administered radiation therapy in multifractionation mode (SFD 1.2 Gy with 6-hour interval, daily — 2.4 Gy, MFD 55–72 Gy), complete effect was obtained in 15 (65.2%), and partial one in 5 (21.7%). The tumor relapse was noted in 6.7%, distant metastases were observed in 13 % of the observations.

Key words: radiation therapy, multifractionation, malignant nasopharyngeal tumors.

Резюме. Із 23 хворих, яким була проведена променева терапія в режимі мультифракціонування (РОД 1,2 Гр з 6-годинним інтервалом, добова 2,4 Гр, СОД 66–72 Гр), у 15 (65,2 %) отримано повний і у 5 (21,7 %) — частковий ефект. Рецидив пухлини відзначено в 8,7 %, а віддалені метастази — в 13 % спостережень.

Ключові слова: променева терапія, мультифракціонування, злоякісні пухлини носоглотки.

Ключевые слова: лучевая терапия, мультифракционирование, злокачественные опухоли носоглотки.

Онкологические заболевания носоглотки составляют 25 % злокачественных новообразований ЛОР органов у детей и 1–3 % от общего числа детей с такой патологией (Макарова И.С., 1994, Аксель Е.М., 2002).

Среди различных методов лечения лучевая терапия (ЛТ) является ведущей и постоянно совершенствуется. Активизируются исследования с целью повышения эффективности ЛТ. При этом важное значение имеет применение иммобилизирующих устройств (подголовники, маски из термопластиковых пластмасс), фиксирующих определенное положение больного в процессе облучения, использование индивидуального дозиметрического планирования на основе КТ. Наряду с этим проводятся исследования с целью оценки эффективности использования различных нетрадиционных методов фракционирования. Одним из методов, интенсивно исследуемых в настоящее время в ЛТ, является мультифракционирование (режимы ЛТ с проведением в день 2 и более сеансов облучения) (Голдобенко Г. В., Канаев С. В., 1997).

По данным ряда авторов (Голдобенко Г. В., Канаев С.В., 1997, Чуприк-Малиновская Т. П., 1996; Макарова И. С., 1994), отмечается, что в своих кли-