

Контрольні огляди пацієнтів у подальшому проводили кожні 2 міс. протягом першого, 3 міс. — другого, 4 міс. — третього та кожні 6 міс. — четвертого та п'ятого років.

Проведено статистичну обробку отриманих результатів.

У 13 (8,1 %) зі 145 хворих діагностували метастазування. Лікування метастазів хемотерапією було успішним у 10 пацієнтів, 3 померли від прогресування захворювання, 5-річна канцероспецифічна виживаність склала 97,9 %. Дослідження еякуляту проведено у 38 пацієнтів після односторонньої орхієктомії перед проведенням ПТ. Нормозооспермію (> 20 млн / 1 м^2) виявлено в 22 (58 %), олігозооспермію — у 16 (42 %) хворих. Концентрація сперматозоонів у хворих з олігозооспермією в середньому склала $14,2 \pm 4,8 \cdot 10^6$ /мл, що вірогідно відрізнялося від цього показника у здорових чоловіків ($75,8 \pm 6,4 \cdot 10^6$ /мл). Наведені дані свідчать, що у значної частини хворих (42 %) концентрація сперматозоїдів знижена під час діагностування семіноми до проведення ПТ.

Після опромінення ділянок регіонарного метастазування у 45 (78 %) пацієнтів через 6 міс. після закінчення лікування діагностували олігозооспермію, у 4 (8 %) — азооспермію. Тільки у 8 (14 %) пацієнтів концентрація сперматозоїдів була нормальною при різко зниженій їх рухливості.

Дослідження еякуляту через 12–14 міс. після закінчення лікування показало деяке поліпшення показників спермограми, підвищення концентрації та рухливості сперматозоїдів.

Нормозооспермію діагностовано в 38 (65 %) хворих через 18–36 міс. після завершення лікування. У 18 пацієнтів зберігалася олігозооспермія.

Через 3–10 (в середньому 8,6) років після ПТ стали батьками 14 пацієнтів. Вік дітей на сьогодні складає 3–9 років, всі вони здорові.

Після односторонньої орхієктомії та опромінювання 19 (33 %) пацієнтів відзначали зменшення частоти статевих зносин, послаблення лібідо; 26 (45 %) помітили зменшення об'єму еякуляту и притуплення відчуття оргазму.

Герміногенний епітелій дуже чутливий до іонізуючого випромінювання [3]. Опромінення яєчка дозою 0,35 Гр викликає оборотну азооспермію, а при дозах вище 25 Гр вона, як правило, стає необоротною. Ендокринна функція клітин Лейдіга порушується при СОД більше 20 Гр.

Повністю зберегти здорове яєчко від розсіяної радіації під час опромінювання заочеревинних та особливо пахвинно-здухвинних лімфовузлів, не вдається. Відомо, що 1,25–2,00 % від загальної дози опромінення завжди потрапляє на контралатеральне яєчко [4]. Після ПТ хворий залишається з нормальними показниками спермограми доти, поки зрілі зародкові клітини продовжують ділитися. Після цього настає повна стерильність або субфертильність терміном на 12–24 міс. [3].

Одностороння орхієктомія супроводжується зниженням у крові рівня тестостерону і збільшенням вмісту фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) [5]. Якщо рівень ФСГ у крові перевищує 24 UI/L, що вдвічі вище за норму, слід прогнозувати необоротну інфертильність [6]. Поліпшення ендокринної функції відбувається через 2–3 роки після орхієктомії та ПТ. У молодих пацієнтів із семіною яєчка I стадії для профілактики пригнічення сперматогенезу і можливого тератогенного ефекту опромінення після орхієктомії перспективною є тактика тільки спостереження, яка включає періодичні огляди з ехографією єдиного яєчка, томографічним контролем і визначенням рівня специфічних пухлинних маркерів [7, 8].

Таким чином, променева терапія у хворих на семіному яєчка може викликати пригнічення сперматогенезу та порушення сексуальної функції. Ці порушення є дозозалежними та частково або повністю відновлюються через 18–36 міс.

З метою збереження фертильності у пацієнтів молодого віку в I стадії семіноми за відсутності несприятливих факторів прогнозу доцільне проведення тактики тільки односторонньої орхієктомії та подальшого спостереження.

Література

1. Classen J., Schmidberger H., Meisner C. // *Br. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 90. – P. 2305–2311.
2. Fossa S.D., Horwich A., Russell J.M. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 1146–1154.
3. Niewald M., Waziri A., Walter K. et al. // *Radiother. Oncol.* – 1995. – Vol. 35. – P. 164–166.
4. Gordon W., Siegmund K., Stanisla T. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol.* – 1997. – Vol. 38 (1). – P. 83–94.
5. Kollmannsberger C. *Treatment of germ cell tumors – update* // *Ann. Oncol.* – 2006. – Vol. 17 (Suppl. 10).
6. Brennemann W., Stofel-Wagner B. // *J. Urol.* – 1998. – Vol. 159. – P. 1942–1946.
7. Dugaazd G., Peterson P.M., Rorth M. // *APMIS.* – 2003. – Vol. 111. – P. 75–85.
8. Zagars G.K., Ballo M.T., Lee A.K. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 640–647.

Л.І. Сімонова, Г.В. Кулініч, В.З. Гертман,
Л.В. Білогурова, С.М. Пушкар

ДУ Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва НАМН України, Харків,
Харківська медична академія післядипломної
освіти

Досвід застосування фототерапії для профілактики ранніх променевих реакцій шкіри у хворих на рак грудної залози

An experience of phototherapy application to prevention of early skin radiation reactions in patients with breast cancer

Summary. The influence of phototherapy with red (λ — 630–660 nm) and blue (λ — 440–470 nm) light on the skin of the patients with breast cancer during the course of post-operative radiation therapy was investigated. It was established that phototherapy

positively influenced the state of the skin in the area of the irradiation; red light promoted chiefly prevention of early skin radiation reactions, while blue light considerably improved their course. Phototherapy also positively influenced the state of the blood in patients during radiation therapy increasing hemoglobin level and leukocyte amount.

Key words: phototherapy, light diodes, optic spectrum, breast cancer, radiation therapy, local radiation reactions.

Резюме. Проведено исследование воздействия фототерапии красным λ — 630–660 нм) и синим (λ — 440–470 нм) светом на кожу больных раком грудной железы во время курса послеоперационной лучевой терапии. Установлено, что фототерапия положительно влияла на состояние кожных покровов в зонах облучения, при этом красный свет способствовал преимущественно профилактике развития ранних кожных лучевых реакций, а синий — значительному облегчению их течения. Фототерапия также положительно влияла на состояние крови у больных во время ЛТ — повышался уровень гемоглобина и количество лейкоцитов.

Ключевые слова: фототерапия, светодиоды, оптический спектр, рак грудной железы, лучевая терапия, местные лучевые реакции кожи.

Ключові слова: фототерапія, світлодіоди, оптичний спектр, рак грудної залози, променева терапія, місцеві променеві uszkodження шкіри.

Сучасні посібники з клінічного лікування раку грудної залози (РГЗ) рекомендують обов'язкове застосування променевої терапії (ПТ) після органозберігальних операцій, а також після мастектомії у випадках наявності 4 позитивних аксілярних лімфатичних вузлів (ІВ), а також при Т3 стадії з ураженням аксілярних лімфовузлів (ІІВ) [1].

Зазвичай ПТ після радикальної мастектомії проводять у режимі класичного фракціонування на шляхи лімфовідтоку (СОД 40 Гр) і на ділянку післяопераційного рубця при сумнівах щодо радикальності проведеної операції — у випадках проростання пухлини у великий грудний м'яз, низького ступеня диференціювання новоутвору.

Променева терапія поліпшує локорегіонарний контроль, але водночас може призводити до розвитку променевих реакцій та uszkodжень шкіри і підшкірної клітковини [2].

Ранні променеві реакції виникають у процесі ПТ або в перші 3 місяці після радіаційного впливу і за класифікацією SOMA LENT поділяються на 4 ступені: променевий епідерміт I–III ступенів, IV ступінь — рання променева виразка, яка є раннім променевим uszkodженням [3, 4].

Променевий епідерміт при СОД 15–20 Гр є очікуваною радіаційноіндукованою реакцією шкіри, що утворюється на 7–10-ту добу від початку ПТ. Це оборотні зміни, що виникають в опроміненій ділянці та зникають з часом самостійно або після короткочасного медикаментозного лікування. Однак в 10–20 % випадків починаються зміни шкіри від помірних до тяжких променевих реакцій та uszkodжень. Частість таких випадків змінюється, за даними різних авторів, що можна пояснити наявністю різних факторів ризику розвитку променевих реакцій та uszkodжень, як зовнішніх, так і внутрішніх, а саме — підвищенням індивідуальної радіочутливості, ожирінням або виснаженням, наявністю супутніх захворювань тощо [5].

Принципи раціонального ведення хворих у зв'язку з вірогідністю прогресування змін, що сталися після опромінювання, спираються на одночасне розв'язання кількох задач. Зусилля мають бути спрямовані на корекцію причин і факторів ризику розвитку тяжких променевих реакцій, зменшення місцевих симптомів, захист підлеглих структур від ураження, поліпшення тканинної і регіонарної циркуляції.

Тактика ведення хворих передбачає профілактику та превентивне лікування початкових форм променевої патології шкіри. Нині існує понад 100 найменувань лікувальних препаратів, які використовують для профілактики і лікування місцевих променевих реакцій, проте це питання залишається нерозв'язаним.

У своїх попередніх роботах ми показали ефективність застосування оптичного випромінювання з певними довжинами хвиль, генерованого фотоматричним приладом «Барва-Флекс», в експерименті при лікуванні щурів з місцевими uszkodженнями шкіри внаслідок її локального опромінення [6].

Метою даного дослідження стала оцінка ефективності застосування фототерапії для профілактики ранніх променевих реакцій шкіри у хворих на РГЗ після радикальної мастектомії під час проведення післяопераційної ПТ.

У дослідження було включено 45 хворих на РГЗ ІІБ–ІІІБ стадій після радикальної мастектомії. Всім їм призначено післяопераційну ПТ у режимі класичного фракціонування РОД 2 Гр \times 20 фракцій (1 фракція на добу, 5 днів на тиждень) до СОД 40 Гр на над-, підключичну і парастермальну ділянки та післяопераційний рубець. Досліджуваних хворих було розподілено на три групи (по 15 осіб), порівнянні за віком, стадією захворювання, супутньою патологією, проведенням лікуванням. Хворі 1-ї групи отримували тільки ПТ (контрольна група). Пацієнткам 2-ї групи безпосередньо перед кожною фракцією ПТ проводили фототерапію червоним світлом на шкіру над-, підключичної, парастеральної ділянок, післяопераційний рубець, а також над зонами проекції кубітальних вен, тимуса, печінки й селезінки за метою імуномодуляції та поліпшення мікроциркуляції. Тривалість фотокорекції — 3 хвилини за сеанс. Хворим 3-ї групи проводили фототерапію синім світлом за аналогічною методикою.

Як агент для фізичного модифікування радіаційного впливу на шкірні покриви використовували фотонний матричний прилад «Барва-Флекс» виробництва НДІ лазерної біології і лазерної медицини у співробітництві з Науково-виробничою медико-біологічною корпорацією «Лазер і Здоров'я» (Харків) [7]. Джерелом світла в ньому є надяскраві фотодіоди з довжиною хвилі 630–660 нм (червоне світло) та 440–470 нм (синє світло).

Моніторинг реакції з боку шкірних покривів проводили щоденно перед кожним сеансом фототерапії за 4-бальною шкалою, запропонованою Національним інститутом раку МОЗ України та Інститутом експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України [8]:

фолікулярна, слаба або млява (неяскрава) еритема, епіляція, суха десквамація, зниження потовиділення;

помірна або яскрава еритема, часткова десквамація, помірний набряк;

зливна, волога десквамація, яка перевищує поле опромінення. Дрібнопухирцевий висип;

виразка, кровотеча, некроз.

Лабораторні методи дослідження обов'язково включали клінічний аналіз крові за загальноновизнаними методиками.

Статистичну обробку одержаних результатів проводили на ПК за допомогою пакета програм Statistica.

Дослідження здійснювали під контролем Комітету з медичної етики ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ» відповідно до Гельсінської декларації прав людини, конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних Законів України, з одержанням індивідуальної згоди пацієнтів.

При аналізі результатів фототерапії у хворих під час проведення курсу дистанційної гамма-терапії відзначалося, що всі пацієнтки перенесли її задовільно.

У хворих контрольної групи після підведення 15–20 Гр (на 7–10 добу від початку променевого лікування) у 100 % випадків відмічалася радіаційно-індукована реакція шкіри, при цьому у 9 хворих — I, у 6 — II ступеня, відповідно, у вигляді помірної еритеми, набряку та свербіжів. В цій групі хворих при СОД 30–35 Гр по завершенні 3 тижнів лікування у 13 осіб відмічався II ступінь променевого епідерміту з яскравою еритемою, помірним набряком та частковою десквамацією епітелію, болями в опроміненій ділянці. У 2 пацієнтів відзначався III ступінь променевого епідерміту. На гіперемованих набряклих ділянках з'явився поодинокий дрібнопухирцевий висип. Цим хворим було призначено відповідне місцеве медикаментозне лікування. Променеву терапію завершили всі хворі.

У пацієнтів 2-ї групи, яким перед ПТ проводили фототерапію червоним світлом, спостерігалася вірогідне зменшення променевих реакцій, як за кількісними, так і за якісними показниками. Так, при СОД 15–20 Гр у 4 хворих не було жодних шкірних реакцій. У 11 хворих зафіксовано I ступінь променевого епідерміту у вигляді слабкої неяскравої еритеми, відчуття напруженості тканин, свербіжів. При СОД 30–35 Гр променевий епідерміт спостерігався в усіх хворих, однак II ступінь зафіксовано у значно меншій кількості — 8 осіб, тоді як у контролі — 13 хворих відповідно. У решті пацієнтів 2-ї групи променеві реакції, які розвинулися, відповідали I ступеню променевого епідерміту; III ступеня реакцій зафіксовано не було.

По завершенні ПТ розподіл хворих у цій групі за ступенем тяжкості променевих реакцій не змінився.

Стосовно 3-ї групи хворих, яким проводили фототерапію синім світлом, то порівняно з контролем вірогідно зменшилися кількісні та якісні показники так само, як і в 2-й групі. Однак, якщо в останній з фото-

терапією червоним світлом при СОД 15–20 Гр у 4 хворих не відзначалося променевих реакцій, то в 3-й групі такий хворий був тільки 1. Перший ступінь вираженості променевих реакцій спостерігався у 9, II — у 5 осіб. III ступеня при підведенні цієї дози зафіксовано не було.

При продовженні променевого лікування до СОД 30–35 Гр на фоні фототерапії у 3-й групі тяжких променевих реакцій, тобто реакцій III ступеня, не зафіксовано, так само як і в групі з фотовпливом червоного світла. Але, варто зазначити, що в цій групі хворих з підвищенням СОД і аж до самого завершення ПТ вираженість променевих реакцій не збільшувалася, а навіть зменшувалася. Так, із 5 хворих з променевим епідермітом II ступеня у 3 вираженість променевих реакцій зменшилася до I ступеня, тобто наприкінці ПТ I ступінь променевого епідерміту спостерігався у 12 випадках, II — у 3. Клінічний прояв кожного ступеня вираженості променевих реакцій у цих хворих був мінімальним. При цьому IV ступеня реакцій, а саме променевих ушкоджень, у жодній обстежуваній групі не виявлено. Дані про розподіл хворих обстежуваних груп, які в процесі променевого лікування порівнювали з супровідною фототерапією червоним та синім світлом відносно контролю, наведено в табл. 1, 2 відповідно до підведених СОД 15–20 та 30–35 Гр.

Таблиця 1

Порівняльні дані вираженості ранніх променевих реакцій шкіри у хворих на РГЗ 1–3-ї груп у процесі післяопераційної ПТ при підведенні СОД 15–20 Гр

Досліджувана група, n = 15	Ступінь вираженості ранніх променевих реакцій			
	0	I	II	III
1	—	9	6	—
2	4	11	—	—
3	1	9	5	—

Таблиця 2

Порівняльні дані вираженості ранніх променевих реакцій шкіри у хворих на РГЗ 1–3-ї груп у процесі післяопераційної ПТ при підведенні СОД 30–35 Гр

Досліджувана група, n = 15	Ступінь вираженості ранніх променевих реакцій			
	0	I	II	III
1	—	—	13	2
2	—	7	8	—
3	—	13	2	—

Таким чином, можна твердити, що застосування фотомодуляції червоним світлом у хворих на РГЗ впродовж проведення променевого лікування запобігає розвитку тяжких променевих реакцій, тоді як фотомодуляції синім світлом краще впливають на перебіг променевих реакцій, які вже розвинулися, тобто справляють переважно не профілактичну, а лікувальну дію. Треба підкреслити, що за розробленою методикою фототерапії як червоним, так і синім світлом проводили не тільки на зони проєкції полів опромінення,

а ще й на зони проекції кубітальних вен, тимуса, печінки і селезінки з метою імуномодуляції, поліпшення мікроциркуляції та кровотворення. Для контролю стану периферичної крові усім хворим перед курсом ПТ та раз у 2 тижні обов'язково проводили клінічний аналіз крові, при необхідності — частіше.

У табл. 3 наведено рівень вмісту гемоглобіну та кількість лейкоцитів у обстежуваних групах у процесі ПТ.

Таблиця 3

Показники крові в процесі променевого лікування і використання фотомодуляцій (червоним і синім світлом) у хворих на РГЗ

Показник гемограми	Частість випадків, n = 15		
	I	II	III
Анемія (Hb < 110г/л)	14	4	5
Лейкопенія (< 3,5 × 10 ⁹ /л)	12	3	4

З наведених даних видно, що у хворих з використанням фотомодуляцій, як червоним, так і синім світлом, у процесі променевого лікування значно зменшувалася частість анемії та лейкопенії, що може свідчити про імуномодулювальну дію цього чинника.

Отже, застосування фототерапії під час проведення курсу післяопераційної ПТ у хворих на РГЗ позитивно впливало на стан хворих — зменшувало прояви місцевих променевих реакцій, запобігало розвитку анемії та лейкопенії. Оптичне випромінювання у вигляді червоного світла справляло більш профілактичну дію, синього — лікувальну. Необхідні подальші дослідження в цьому напрямку для ретельнішого вивчення впливу фототерапії на стан онкологічних хворих.

Таким чином, супровідна фототерапія у видимому спектральному діапазоні на фоні післяопераційної ПТ у хворих на РГЗ позитивно впливає на стан шкірних покривів у проекції полів опромінення, зменшуючи прояв ранніх променевих реакцій. Використання фототерапії з оптичним випромінюванням червоного кольору (630–660 нм) справляє переважно профілактичну дію на розвиток ранніх променевих реакцій, особливо в діапазоні доз до СОД 15–20 Гр. Фототерапія з оптичним випромінюванням синього кольору (440–470 нм) сприяє поліпшенню перебігу променевих реакцій — прискорює стабілізацію клінічної симптоматики, зменшує рівень прояву променевих реакцій з переважною дією при підведенні СОД 30–35 Гр. Використання фототерапії червоного і синього кольору поліпшує гематологічні показники (рівень гемоглобіну та вміст лейкоцитів) у хворих на РГЗ у процесі променевого лікування.

Література

1. Kataja V., Castiglione M. // *Annals of Oncology*. – 2009. – Vol. 20, Suppl. 4. – P. 10–14.
2. Bolderston A., Lloyd N., Wong R. et al. // *Support Care Canc.* – 2006. – Vol. 14. – P. 802–817.
3. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – Vol. 31. – P. 1341–1346.
4. DeLand M.M., Weiss R.A., McDaniel D.H., Gerone-mus R.G. // *Lasers in Surg. and Medic.* – 2007. – Vol. 39. – P. 164–168.

5. Кулініч Г.В. // *Журн. АМН України*. – 2005. – Т. 11, № 3. – С. 540–554.
6. Сімонова Л.І., Білогурова Л.В., Гертман В.З. // *УРЖ*. – 2009. – Т. XVII, вип. 2. – С. 211–217.
7. Коробов А.М., Коробов В.А., Лесная Т.А. *Фототерапевтические аппараты Коробова серии «Барва»*. – Харьков: ИПП «Контраст», 2008. – 175 с.
8. Бондарук О.С., Шишкіна О.В., Пономарьова В.Є. та ін. // *Лікар. справа*. – 2003. – № 5–6 (1070). – С. 10–19.

В.В. Синайко¹, Н.И. Крутилина², И.И. Минайло¹, И.В. Веялкин¹

¹ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»,

²ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск

Вторые злокачественные опухоли у больных лимфомой Ходжкина IA–IIIA стадий после лучевого (химиолучевого) лечения с использованием режима ускоренного фракционирования дозы Secondary malignancies in patients with stage IA–IIIA Hodgkin's lymphoma after radiation (chemoradiation) therapy using accelerated dose fractionation

Summary. The incidence of secondary malignancies was investigated in 367 patients with stage IA–IIIA Hodgkin's lymphoma after radiation (chemoradiation) therapy using accelerated fractionation. For 20 years (median 14.5 years) of the observation 24 of them developed 27 (7.4%) tumors, besides their frequency did not depend on the disease stage and method of treatment.

Key words: Hodgkin's lymphoma, radiation (chemoradiation) therapy, secondary malignancy.

Резюме. Вивчено частість розвитку других злоякісних пухлин у 367 хворих на лімфому Годжкіна IA–IIIA ст. після променевої (хемопроменевої) терапії з використанням режиму прискореного фракціонування. За 20 років (медіана 14,5 року) спостереження в 24 з них розвинулося 27 (7,4%) других пухлин, причому частість їх розвитку не залежала від стадії захворювання і методу лікування.

Ключові слова: лімфома Годжкіна, променева (хемопроменева) терапія, друга злоякісна пухлина.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, лучевая (химиолучевая) терапия, вторая злокачественная опухоль.

Разработка новых эффективных методов противоопухолевого лечения закономерно привела к увеличению продолжительности жизни онкологических больных. Однако при длительных сроках наблюдения было отмечено и нарастание риска развития вторых злокачественных опухолей (ВЗО), определенная роль в возникновении которых принадлежит лучевой терапии (ЛТ) [1–4]. Особый интерес в изучении этой проблемы представляют пациенты с лимфомой Ходжкина (ЛХ), продолжительность жизни которых после окончания лечения исчисляется десятилетиями, а роль лучевого и лекарственного компонентов терапии в возникновении ВЗО до сих пор неоднозначно оце-