

Косметичні результати

Оцінка лікувального ефекту	Результат							
	відмінний		добрий		невдалий		поганий	
	Кількість							
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Перед брахітерапією	37	61,6	20	33,4	2	3,3	1	1,7
Останній візит	33	55	24	40	3	5	0	0
Самооцінка пацієнта								
Перед брахітерапією	41	68,3	14	23,3	4	6,7	1	1,7
Останній візит	48	80	10	16,7	2	3,3	0	0

Косметичні результати

Косметичні результати, оцінено в усіх хворих, включених у це дослідження, і визнано відмінними або добрими в 95 % (57/60) випадків. Детальні дані косметичних результатів лікування подано в табл. 4.

Таким чином, часткове опромінення ГЗ широко застосовується при лікуванні ранніх стадій захворювання. Брахітерапія внутрітканинним імплантатом — технічно простий спосіб цього виду лікування, що забезпечує достатній місцевий контроль з мінімальною токсичністю та відмінними і добрими косметичними результатами. Метод показаний для строго підбраної групи хворих і не є стандартом лікування на сьогоднішній день. Лікування слід проводити в рамках науково-дослідних протоколів до отримання віддалених результатів великого рандомізованого дослідження III фази (NSABP B39-RTOG 0413).

Література

1. Kuske R.R., Bolton J.S. *A phase I/II trial to evaluate brachytherapy as the sole method of radiation therapy for stage I and II breast carcinoma. Radiation Therapy Oncology Group Publication No. 1055.* — Philadelphia: Radiation Therapy Oncology Group, 1995.
2. Fischer B., Anderson S., Tan-Chiu E. et al. // *Cancer Suppl.* — 2001. — Vol. 91. — P. 1679–1687.
3. Fischer B., Anderson S., Redmond C.K. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 1456–1461.
4. Schmidt-Ullrich R.K., Wazer D.E., DiPetrillo T. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1993. — Vol. 27. — P. 545–552.
5. National Institutes of Health. *Consensus statement: Treatment of early-stage breast cancer. NIH Consensus Development Conference (June 18–21, 1990).* — Bethesda: National Institutes of Health, 1990. — Vol. 8, № 6. — P. 1–9.
6. Veronesi U., Salvadori B., Luini A. et al. // *Eur. J. Cancer.* — 1995. — Vol. 31 — P. 1574–1579.
7. Athas W.F., Adams-Cameron M., Hunt W.C. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2000. — Vol. 92. — P. 269–271.
8. Hevert-Croteau N., Brisson J., Latreille J. et al. // *Cancer.* — 1999. — Vol. 85. — P. 1104–1113.
9. Du X., Freeman J.L., Freeman D.H. et al. // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* — 1999. — Vol. 54. — P. 474–478.
10. Veronesi U., Luini A., Del Vecchio M. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — P. 1587–1591.
11. Liljegren G., Holmberg L., Adami H.O. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1994. — Vol. 86. — P. 717–722.
12. Clark R.M., Whelan T., Levine M. et al. // *Ibid.* — 1996. — Vol. 88. — P. 1659–1664.
13. Fischer E.R., Sass R., Fisher B. et al. // *Cancer.* — 1986. — Vol. 57. — P. 1717–1724.
14. Ribiero G.G., Dunn G., Swindell R. et al. // *Clin. Oncol.* — 1993. — Vol. 5. — P. 278–283.
15. Vicini F.A., Baglan K.L., Kestin L.L. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19. — P. 1993–2001.
16. King T.A., Bolton J.S., Kuske R.R. et al. // *Am. J. Surg.* — 2000. — Vol. 180. — P. 299–304.
17. Cionini L., Pacini P., Marzano S. et al. // *Lyon Chir.* — 1993. — Vol. 9. — P. 128.
18. Berle L., Lowther D., DiPetrillo T. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2001. — Vol. 51 (Suppl 1). — P. 5.
19. Kuske R.R. // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* — 1999. — Vol. 13. — P. 543–558.
20. Vicini F.A., Jaffray D.A., Horowitz E.M. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1998. — Vol. 40. — P. 629–635.
21. Veronesi U., Orecchia R., Luini A. et al. // *Eur. J. Cancer.* — 2001. — Vol. 37. — P. 2178–2183.
22. Vaidya J.S., Baum M., Tobias J.S. et al. // *Ann. Oncol.* — 2001. — Vol. 12. — P. 1075–1080.
23. Edmundson G.K., Vicini F.A., Chen P.Y. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2002. — Vol. 52. — P. 1132–1139.
24. Kozak K., Doppke K., Katz A. et al. // *Ibid.* — 2006. — Vol. 65, № 2. — P. 340–346.
25. Kuske R.R., Bolton J.S. *A phase I/II trial to evaluate brachytherapy as the sole method of radiation therapy for stage I and II breast carcinoma. Radiation Therapy Oncology Group Publication No. 1055.* — Philadelphia: Radiation Therapy Oncology Group, 1995.

Н.В. Білосор, Н.А. Мітряєва, В.П. Старенький,
О.М. Тарасова, Т.С. Бакай

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

Можливості використання сфінгомієлінази для оцінки ефективності хемопротеневого лікування недрібноклітинного раку легені

Capabilities of sphingomyelinase in assessment of chemoradiation therapy efficacy in non-small-cell lung cancer

Summary. The results of radiation therapy with different fractionation modes and chemomodification with Etoposide for non-small-cell lung cancer (NSCLC) were analyzed. The objective effect proved to be significantly higher at application of accelerated regimens of radiation therapy and was accompanied by statistically significant increase of blood serum sphingomyelinase activity, which is a serous marker of ceramide pathway of apoptosis. It was established that the changes of sphingomyelinase activity in the blood serum correlated with the clinical results and could be used in prognosis and monitoring of chemoradiation therapy efficacy in NSCLC.

Key words: non-small-cell lung cancer, radiation therapy, accelerated fractionation modes, objective effect, sphingomyelinase activity.

Резюме. Проведен аналіз результатів лучевої терапії різними режимами фракціонування с хіміомодифікацією етопозидом больних немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Об'єктивний ефект okazaвся достовірно вище при використанні прискорених режимів лучевої терапії, супроводжалося статистически достовірним підвищенням активності сфингомиелиназы в сыворотке крови, являющейся серозным маркером керамидного пути апоптоза. Установлено, что динамика активності сфингомиелиназы в сыворотке крови коррелирует с клиническими результатами и может применяться для прогноза и мониторинга эффективности химиолучевого лечения больних НМРЛ.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, лучевая терапия, режимы ускоренного фракционирования, объективный эффект, активность сфингомиелиназы.

Ключові слова: недрібноклітинний рак легені, променева терапія, режими прискореного фракціонування, об'єктивний ефект, активність сфингомієлінази.

У багатьох індустриально розвинених країнах світу недрібноклітинний рак легені (НДРЛ) є основною причиною смерті серед онкологічних хворих. Щороку близько 1 179 000 людей помирають від цього захворювання [1]. Високий рівень летальності зумовлений тим, що в 70% випадків захворювання діагностується в місцево-поширених або метастатичній стадії, коли більшість пацієнтів уже на момент встановлення діагнозу неоперабельні [2]. У такій ситуації, а також у випадках відмови від оперативного втручання променева терапія (ПТ) залишається одним з головних локальних методів консервативного лікування хворих на рак легені [3].

Незважаючи на досягнення у фізико-технологічному забезпеченні радіотерапії, вдосконалення апаратури, помітного прогресу в боротьбі з неоперабельним НДРЛ III стадії не досягнуто [4]. Перспективним шляхом подальшого розвитку ПТ цієї патології може стати розробка способів, направлених на підвищення ініціації апоптичної загибелі пухлинних клітин як одного з найважливіших шляхів подолання радіохеморезистентності [5, 6].

Нині особлива увага приділяється вивченню керамидного шляху апоптозу. Завдяки дослідженням останніх років встановлено, що радіація і цитостатики разом з іншими стресовими чинниками, впливаючи на плазматичну мембрану клітин, активують кислу Zn^{2+} -залежну сфингомієліназу (СМ-азу), що веде до генерації керамиду шляхом ферментативного гідролізу сфингомієліну (СФМ). У свою чергу керамід, впливаючи на свої мішені через мітохондріальну систему, запускає сигнальний каскад, що індукує апоптоз [7, 8].

Як свідчать експериментальні дані, СМ-ази, активуючи хемопроменевою дією, підсилює гідроліз екстраклітинного сфингомієліну, викликаючи підвищення вмісту керамиду у сироватці крові та індукуючи апоптоз мікрораскулярного ендотелію пухлини, що сприяє пухлинній регресії [9–11].

Встановлено, що рівень СМ-ази в крові є специфічним сироватковим маркером керамидного шляху апоптозу і може служити біологічним критерієм ефективності радіотерапії із застосуванням хемопрепаратів як радіосенсибілізуючих агентів [9]. Проте можливості використання активності даного ферменту для своєчасного прогнозування і моніторингу ефективності різних режимів хемопроменевого лікування НДРЛ вимагають подальшого вивчення.

З огляду на це метою даного дослідження стало вивчення маркера керамидного шляху апоптозу — активності СМ-ази в сироватці крові для прогнозу і моніторингу ефективності різних схем хемопроменевого лікування хворих на НДРЛ.

Оснoву представленогo в роботі дослідження становить аналіз результатів обстеження 82 осіб віком 44–78 років, хворих на НДРЛ IIIA–IIIB стадії, яким проводили курс дистанційної ПТ на апаратах «Тератрон Еліт-80» і РОКУС-АМ за планом хемопроменевого лікування.

Досліджували пацієнтів з морфологічно підтвердженим НДРЛ, при загальному стані за шкалою Карновського не менше 60 балів, неоперованих через місцеву поширеність пухлинного процесу або медичні протипоказання.

Відповідно до завдання клінічного дослідження всіх хворих було поділено на 3 групи, порівнянні за віком, стадією, локалізацією, формою зростання і морфологічним типом пухлини.

У 1-й групі (30 хворих) проводили класичну ПТ разовою осередковою дозою (РОД) 2 Гр, 5 фракцій на тиждень до сумарної осередкової дози (СОД) 65 Гр, без хемомодифікації.

У 2-й групі (27 хворих) ПТ здійснювали у прискореному режимі з ескалацією дози за методикою дворазового опромінювання на день РОД 1,2 Гр, з інтервалом між фракціями 6 год, розщепленим курсом (після 36 Гр — однотижнева перерва), на II етапі РОД за фракцію збільшували 1,6 Гр + 1,6 Гр до СОД ізоефективної 68–70 Гр. Методика передбачала щотижневі внутрішні введення етопозиду по 100 мг тричі на I етапі опромінювання (сумарно 300 мг).

У 3-й групі (25 хворих) ПТ проводили в режимі прискореного фракціонування при дворазовому опромінюванні на день з інтервалом 6 год, розщепленим курсом (після 32 Гр — тижнева перерва) до СОД ізоефективної 68–70 Гр. На I етапі РОД складала 1,6 Гр, на II — її зменшували до 1,2 Гр за фракцію. Етопозид щотижнево вводили по 100 мг (сумарно 300 мг) на II етапі лікування.

Серед обстежених хворих на рак легені переважали чоловіки — 80 (97,6%), у жінок захворювання виявлене лише в 2 випадках (2,4%). Середній вік пацієнтів склав $62,5 \pm 1,6$ року і в групах не відрізнявся.

При аналізі морфологічної структури пухлини в усіх групах переважав плоскоклітинний рак різного ступеня диференціювання (68,0–73,3%), тоді як аденокарциному виявляли значно рідше (26,7–29,6%).

Поширеність пухлинного процесу оцінювали за системою TNM (7-ме видання, 2010 р.). Розподіл хворих на НДРЛ залежно від стадії захворювання представлено в табл. 1.

Таблиця 1

Розподіл хворих на НДРЛ у групах залежно від ступеня місцевої поширеності пухлини

Хворі		Стадія			
		IIIB (T1-4N3M0, T4N2M0)		IIIA (T1-3N2M0, T3-4N1M0, T4N0M0)	
група	кількість	абс.	%	абс.	%
1	30	10	33,3	20	66,7
2	27	10	37,0	17	63,0
3	25	9	36,0	16	64,0
Разом	82	29	35,4	53	64,6

Як видно з табл. 1, вірогідних відмінностей між групами за ступенем поширеності процесу не виявлено. Співвідношення IIIB/IIIA стадії у групах, що вивчалися, приблизно порівнянне: (1/2), (1/1,7), (1/1,7). Пацієнтів із синдромом здавлення верхньої порожнистої вени, з наявністю порожнин розпаду в пухлині або окремих пухлинних вогнищах у іншій іпсилатеральній частці, з важкими супутніми захворюваннями у стадії декомпенсації в дослідження не включали.

Для оцінки активності СМ-ази у хворих на НДРЛ кров забирали до початку і після хемопроменевого лікування. До складу інкубаційної суміші для визначення СМ-азної активності входило 2 ммоль [N-метил-¹⁴C] сфінгомеліну (СФМ) (1924 Мбк/ммоль) і 0,1 мл сироватки крові. Суміш інкубували при температурі + 37°C протягом 3 год. Радіоактивність зразків вимірювали за допомогою лічильників СБС-2 («Медприлад», Київ). Активність СМ-ази визначали за кількістю гідролізованого під дією ферменту субстрату — [N-метил-¹⁴C]СФМ.

Всі дослідження виконували під контролем Комітету з медичної етики ДУ ІМРАМНУ.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою пакета програм STATISTICA 6.0. Для перевірки вірогідності відмінностей застосовували t-критерій Стьюдента. Порівняльний аналіз загальної однорічної виживаності в досліджуваних групах проводили шляхом розрахунку відношення шансів, статистичну значущість оцінювали за допомогою одностороннього критерію Фішера.

Для визначення статистичної значущості відмінностей величин використовували критерії Вілкоксона (при порівнянні парних вибірок) і Манна-Уїтні (при порівнянні двох груп), розбіжності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Безпосередні результати променевого лікування хворих на НДРЛ III стадії оцінювали в міру регресії пухлинного процесу на основі даних рентгенологічних досліджень і КТ грудної клітки через 3 міс. після завершення радіотерапії. Результати ПТ за різних режимів фракціонування представлено в табл. 2.

У процесі дослідження встановлено, що позитивний ефект (повна і часткова регресія) вірогідно вище в 2-й і 3-й групах, де ПТ проводили в режимах прискореного фракціонування порівно з результатами в 1-й групі пацієнтів, що отримали стандартну радіотерапію ($74,1 \pm 8,6$, $72 \pm 9,2\%$ відповідно в 2-й і 3-й групах проти $40 \pm 8,9\%$ у 1-й групі, $p_{2,3} - p_1 < 0,05$). При цьому висока частота позитивної відповіді пухлини на лікування в 2-й і 3-й групах корелює з вищою виживаністю протягом року до $66,7 \pm 9,2$ і $64 \pm 9,8\%$ відповідно (проти $43,3 \pm 9,0\%$ у 1-й групі, $p_{2,3} - p_1 > 0,05$).

При розрахунку відношення шансів (ВШ) відзначено поліпшення однорічної виживаності у хворих 2-ї (ВШ — 2,62) і 3-ї групи (ВШ — 2,32), де застосовувалися прискорені режими фракціонування, порівняно з конвенційною методикою опромінювання. Проте, згідно з одностороннім критерієм Фішера, для малих вибірок ці відмінності виявилися не вірогідними ($p > 0,05$). Можливо, однорічна виживаність статистично вірогідно відрізнятиметься при дослідженні більшої кількості пацієнтів.

Для оцінки впливу хемопроменевої терапії зетопозидом на активність СМ-ази в сироватці крові було відібрано

45 неоперабельних хворих на місцево-поширений НДРЛ IIIA і IIIB стадій: 24 пацієнти 2-ї і 21 — 3-ї групи.

Динаміку активності ферменту в процесі радіотерапії з етопозидом відображено в табл. 3.

Як видно з табл. 3, активність СМ-ази у сироватці крові хворих на НДРЛ після проведення хемопроменевої терапії прискореними режимами фракціонування з етопозидом статистично вірогідно збільшується в 2-й групі в 2,96, у 3-й — в 2,90 разу. Проте статистично вірогідної різниці між групами не виявлено.

При аналізі результатів індивідуальної динаміки підвищення активності СМ-ази у сироватці крові пацієнтів 2-ї групи протягом ПТ спостерігали активність ферменту від 102,1 до 447,8% (відсоток від активності ферменту до лікування). У одного пацієнта після проведеної терапії низькі показники активності СМ-ази не змінилися в результаті проведеної терапії (рис. 1, хворий 11). У одному випадку зареєстровано зниження активності ферменту після лікування (рис. 1, хворий 6).

У сироватці крові хворих 3-ї групи активність ферменту коливалася від 123,8 до 375,4% відносно цього показника до лікування, при цьому в одного пацієнта показник рівня СМ-ази після терапії знизився (рис. 2, хворий 12), в одному випадку показник зріс усього на 23,8% (рис. 2, хворий 8).

У ході дослідження встановлено, що зростання активності СМ-ази за прискорених режимів фракціонування з модифікацією етопозидом супроводжується позитивними клінічними показниками, а саме регресією пухлинного процесу. Співвідношення ступеня регресії пухлини і динаміки ферменту представлені в табл. 4.

Таким чином, у 73,3% хворих на місцево-поширений НДРЛ у сироватці крові виявлено вірогідне підвищення активності СМ-ази після хемопроменевої терапії з етопозидом ($K = \text{СМ-аза}_2 / \text{СМ-аза}_1$, не менше 2,8 ($3,3 \pm 0,5$)). При цьому початкові показники активності ферменту в пацієнтів збільшилися в 1,5 разу, а рівень регресії пухлинного процесу перевищив 50%. При оцінці річної виживаності встановлено, що з 45 хворих протягом року померло 33,3%, серед яких у 73,3% (11 осіб) мала місце регресія пухлини менше 50%, а коефіцієнт співвідношення середніх значень активності СМ-ази до і після лікування склав $K = 1,89$. Слід зазначити, що у 12 померлих хворих (80%) значення $K < 2$, в одного пацієнта (6,7%) $K = 2,7$, у двох випадках (13,3%) — $K > 3$.

У результаті дослідження встановлено, що відсутність значущої динаміки або зниження активності СМ-ази ($K = \text{СМ-аза}_2 / \text{СМ-аза}_1$ менше 2,0 ($1,53 \pm 0,50$)), на фоні регресії пухлини менше 50% є несприятливою ознакою, що свідчить про недостатню ефективність виконуваної терапії. Стійке підвищення активності ферменту в крові у процесі лікування ($K = \text{СМ-аза}_2 / \text{СМ-аза}_1$, не менше 2,8

Таблиця 2

Результати променевого лікування хворих на НДРЛ за різних режимів фракціонування

Група (n)	Об'єктивна відповідь								Річна виживаність	
	ПР		ЧР		СП		ПП			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 (30)	3	10	9	30	10	33,3	8	26,7	13	43,3
2 (27)	4	14,8	16	59,3	5	18,5	2	7,4	18	66,7
3 (25)	4	16	14	56	5	20	2	8	16	64
Разом — 82	11	13,4	39	47,6	20	24,4	12	14,6	47	57,3

Примітка. n — кількість хворих, ПР — повна регресія, ЧР — часткова регресія, СП — стабілізація процесу, ПП — прогресування процесу.

Таблиця 3
Активність СМ-ази в сироватці крові хворих на НДРЛ у процесі хемопроменевої терапії з етопозидом за різних режимів прискореного фракціонування (n = 45)

Група	Час обстеж.	Середнє	Медіана	Min	Max
2, n = 24	До лікування	252,8 ± 11,19	240,5	99,12	399,48
	Після лікування	747,42 ± 66,24*	857,78	101,2	1343,7
3, n = 21	До лікування	242,99 ± 17,8	237,19	80,6	396,52
	Після лікування	705,53 ± 78,47*	748,99	99,81	1400,0

Примітка. n — кількість хворих; * — відмінності до і після лікування статистично вірогідні, p < 0,05 (критерій Вілкоксона); активність ферменту виражена в мкмоль гідролізованого ¹⁴C-сфінгомеліну на 1 мг білка крові за 3 год інкубації.

Таблиця 4
Співвідношення ступеня регресії пухлини і динаміки активності СМ-ази у сироватці крові хворих на НДРЛ

Група	Ступінь регресії, %	n	До лікування СМ-аза ₁	Після лікування СМ-аза ₂	K
2, n = 24	> 50	18	274,42 ± 11,19	896,29 ± 17,21*	3,3
	< 50	6	178,95 ± 24,78	300,97 ± 62,63	1,7
3, n = 21	> 50	15	269,82 ± 19,0	877,07 ± 66,93*	3,3
	< 50	6	175,95 ± 25,24	276,66 ± 50,9	1,6

Примітка. n — кількість хворих; * — розбіжності до і після лікування статистично вірогідні, p < 0,05 (критерій Вілкоксона); K — коефіцієнт співвідношення активності СМ-аза₂/СМ-аза₁.

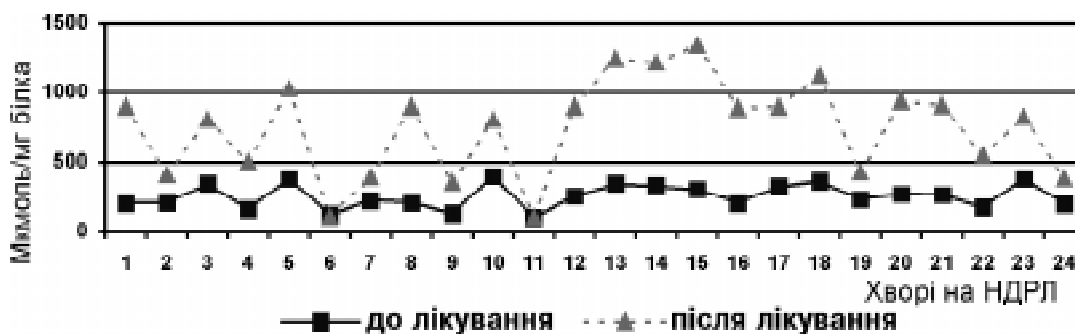


Рис. 1. Індивідуальні зміни активності СМ-ази в сироватці крові хворих на НДРЛ 2-ї групи при хемопроменевому лікуванні з етопозидом

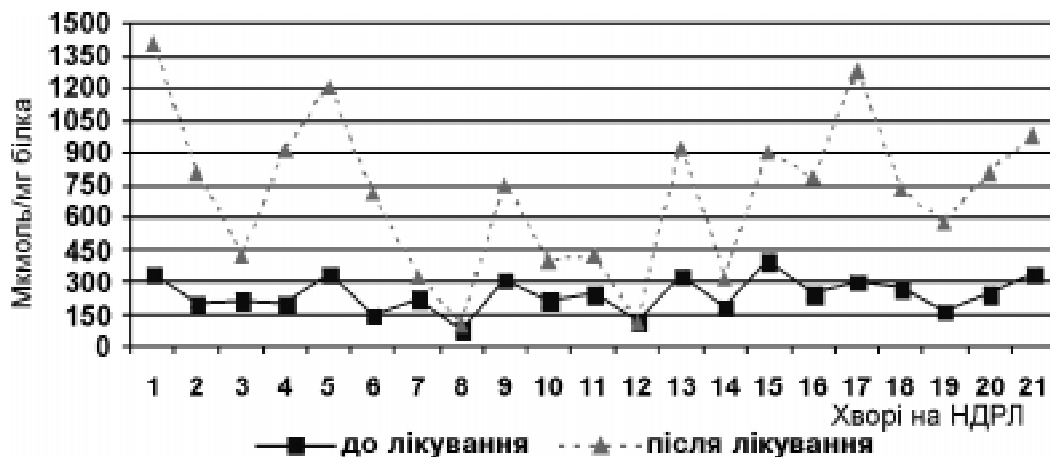


Рис. 2. Індивідуальні зміни активності СМ-ази в сироватці крові хворих на НДРЛ 3-ї групи при хемопроменевому лікуванні з етопозидом

(3,3 ± 0,5)) на фоні зростання регресії понад 50% вказує на ефективність хемопроменевого лікування.

Таким чином, рівень активності СМ-ази в динаміці хемопроменевого лікування з етопозидом як серозний маркер апоптичної загибелі пухлинних клітин можна застосовувати для прогнозу та моніторингу ефективності хемопроменевого лікування хворих на НДРЛ.

Стойке підвищення активності СМ-ази у процесі хемопроменевої терапії з етопозидом, з огляду на зростання регресії пухлини, свідчить про ефективність лікування і є сприятливою прогностичною ознакою. Відсутність змін або зниження рівня ферменту дає підставу підозрювати резистентність пухлини до проведеної терапії і відповідно — несприятливий розвиток хвороби.

Таким чином, променева терапія в режимі прискореного фракціонування при неоперабельному НДРЛ III стадії статистично вірогідно збільшує частоту об'єктивної відповіді до 72,0–74,1%, а також підвищує показники річної виживаності до 64,0–66,7% порівняно зі стандартним режимом фракціонування.

Активність СМ-ази в сироватці крові хворих на НДРЛ після проведення ПТ прискореними режимами фракціонування з етопозидом статистично вірогідно збільшується в 2,90–2,96 рази і супроводжується регресією пухлинного процесу (понад 50%) у 73,3% випадків.

Динаміка рівня активності кислоти Zn²⁺-залежної СМ-ази в сироватці крові, що є серозним маркером керамідного шляху апоптозу, корелює з клінічними результатами і

може застосовуватися для прогнозу і контролю ефективності хемопроменевого лікування хворих на НДРЛ. Стієке підвищення активності ферменту в крові у процесі лікування ($K = \text{CM-аза}_2/\text{CM-аза}_1$, не менше 2,8 ($3,3 \pm 0,5$)) на фоні зростання регресії понад 50% свідчить про ефективність проведеної терапії. Відсутність значущої динаміки або зниження активності CM-ази ($K = \text{CM-аза}_2/\text{CM-аза}_1$, менше 2,0 ($1,53 \pm 0,50$)), на фоні регресії пухлини менше 50% свідчить про резистентність новоутвору до проведеної терапії.

Література

1. Рак легкого / Под ред. П. Лоригана. – М.: Рид Элсивер, 2009. – 195 с.
2. Золотков А.Г., Мардынский Ю.С. и др. // Радиол. – практ. – 2008. – № 3. – С. 16–20.
3. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. – М.: ГЭОТАР, Медицина, 2000. – 600 с.
4. Яценко Л.Д. // Онкол. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 75–78.
5. Митряева Н.А., Бакай Т.С., Старенький В.П., Бабенко Н.О., Сегада Т.В. // УРЖ. – 2008. – Т. XVI, вып. 4. – С. 409–412.
6. Reed J. C. // Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 17. – P. 2941–2953.
7. Свирновский А.И., Пасюков В.В. // Мед. нов. – 2007. – № 11. – С. 7–19.
8. Zeidan Y.H., Hannun Y.A. // Curr. Mollecul. Med. – 2010. – Vol. 10, № 5. – P. 454–466.
9. Sathishkumar S., Boyanovsky B., Karakashian A. et al. // Cancer Biol. Ther. – 2005. – Vol. 4, № 9. – P. 979–986.
10. Marathe S., Schissel S. L., Yellin M. J. et al. // J. Biol. Chem. – 1998. – Vol. 273. – P. 14374–14379.
11. Eric L., Smith and Edward H. Schuchman // The Faseb j. – 2008. – Vol. 22. – P. 3419–34331.

Т.Г. Бойко, В.К. Ігін, І.В. Смаглюк, Т.В. Онїцева, К.В. Яриніч

Комунальний заклад «Кіровоградський обласний онкологічний диспансер»

Порівняльний аналіз та клінічна оцінка ефективності різних методів променевої терапії при злоякісних новоутворах слизової оболонки ротової порожнини

Comparative analysis and clinical assessment of efficacy of different methods of radiation therapy for malignant tumors of oral mucosa

Summary. Comparative analysis of radiation therapy in 45 patients with oral mucosa malignancies was performed. It was established that the use of non-traditional methods of radiation therapy significantly improved immediate and long-term treatment results.

Key words: dynamic dose multifractionation, tumor chemomodification with small doses.

Резюме. Проведен сравнительный анализ лучевого лечения 45 больных злокачественными новообразованиями слизистой оболочки ротовой полости. Установлено, что применение нетрадиционных методов лучевой терапии достоверно улучшает непосредственные и ближайшие результаты лечения.

Ключевые слова: динамическое мультифракционирование дозы, химиомодификация опухоли малыми дозами.

Ключові слова: динамічне мультифракціонування дози, хемомодифікація пухлини малими дозами.

У структурі онкологічної захворюваності злоякісні пухлини голови та шиї складають, за різними даними, 5–6% (12,7–13,9 випадків на 100 тис. населення світу) [1]. Рак слизової оболонки ротової порожнини (РСОРП) посідає особливе місце серед різновидів новоутворів цих локалізацій.

Захворюваність на РСОРП у 2009 р. по Україні склала 5,1 випадку на 100 тис. населення, [2], а в Кіровоградській області величина цього показника склала 6,1 випадку (57,9% виявлено в III, 8,8% — в IV стадії). Спеціальним лікуванням було охоплено 84,2% хворих, з них тільки променевим методом — 75%, комбіноване або комплексне лікування отримали 14,2% пацієнтів. Померло до року 52,7% хворих.

Складність лікування даної патології полягає в тому, що радіочутливість пухлин ротової порожнини відносно невисока, що потребує підведення великих доз опромінення, які, втім, перевищують толерантність навколишніх нормальних тканин. Це призводить до виникнення променевих реакцій, ускладнень та ушкоджень.

Зважаючи на те, що ефективне хірургічне лікування хворих можливе тільки на ранніх стадіях процесу, і в переважній кількості випадків воно спричиняє каліцтва, та не завжди забезпечує якісне радикальне лікування, променева терапія (ПТ) є альтернативним і найбільш поширеним методом лікування хворих на РСОРП. Її проводять як самостійно, так і у складі комбінованого та комплексного лікування.

У Кіровоградському обласному онкологічному диспансері (КООД) застосовують різні методи ПТ для лікування хворих на РСОРП, в тому числі — нетрадиційне фракціонування дози та модифікацію пухлин.

Схеми нетрадиційного фракціонування дози були розроблені провідними клініками світу (зокрема російськими — МОНДКІ ім. М.В. Володимирського, РНЦР і ХТ) з урахуванням радіобіологічних принципів. Інтенсивні режими ПТ із застосуванням динамічного мультифракціонування дози показали доволі високу ефективність при лікуванні злоякісних пухлин голови та шиї.

Динамічне мультифракціонування дози сприяє подоланню радіорезистентності гіпоксичних пухлинних клітин, за допомогою малих, часто повторюваних доз опромінення призводить до їх пошкодження з накопиченням та поглибленням сублетальних ушкоджень та стримує регенерацію [3–6].

Метод радіосенсибілізації пухлини малими дозами був обґрунтований та запропонований Г.С. Календо. Підведення до пухлини малої дози радіації перед основною (терапевтичною) дозою штучно стимулює обмінні процеси, що заважає реалізації первинних неспецифічних захисних реакцій клітин, які стають більш радіочутливими. Крім того, за рахунок зменшення радіорезистентних клітин популяція їх стає одноріднішою, що уповільнює процеси регенерації. Зрештою це може призвести до зниження виживаності всієї клітинної популяції [6, 7].

Проаналізувавши досвід застосування згаданих методів ПТ з 2007 року, ми почали використовувати схему динамічного мультифракціонування дози (ДМД) і радіосенсибілізацію пухлини малою дозою радіації (РСМД).

Метою нашої роботи став порівняльний аналіз та клінічне оцінювання ефективності ПТ хворих на РСОРП при сенсибілізації пухлини малими дозами радіації, застосуванні динамічного мультифракціонування дози та традиційної променевої терапії (ТПТ) розщепленим курсом.

Радіосенсибілізацію пухлини малими дозами радіації проводили 15 хворим (14 чоловіків і 1 жінка) віком 45–81 рік із злоякісними пухлинами слизової оболонки ро-