

лися в усіх лікованих. Пацієнтам проводили ультразвукове дослідження органів малого таза та визначали рівень у сироватці крові ПСА 4 рази на рік. При наявності клінічних показань виконували рентгенографію кісток, остеосцинтиграфію, комп'ютерну томографію. У випадках високого рівня ПСА (> 20 нг/мл) здійснювали андрогенну абляцію та антиандрогенотерапію. Вивчаючи віддалені результати ПТ хворих, ми отримали такі дані (рис. 1, 2). П'ятирічна виживаність (без урахування стадії за критерієм T) становила 44,8% (26 з 58 пацієнтів), десятирічна — 34,5% (20 з 58). Наведені дані є узагальненими, вони стосуються всіх пацієнтів незалежно від груп за прогностичними факторами.

З урахуванням стадії за критерієм T п'ятирічна виживаність становила: при стадії T₂ — 50, T₃ — 46, T₄ — 33,3%, десятирічна виживаність становила: при стадії T₂ — 35,1, T₃ — 33,3, T₄ — 33,3% (див. рис. 2).

На виживання хворих впливали такі прогностичні фактори, як рівень ПСА та індекс Гліссона, які відображують біологічні особливості взаємодії між організмом хворого і пухлиною, а також чутливість до променевого й гормонального лікування.

Отже, при плануванні лікування хворих на РПЗ та визначенні прогнозу виживання потрібно обов'язково брати до уваги такі основні прогностичні фактори, як розмір пухлини, рівень ПСА в сироватці крові, індекс Гліссона в біоптаті новоутвору. Визначити програму радіотерапії та відповідно об'єм опромінювання тканин у хворих на РПЗ необхідно з урахуванням величини пухлини, індексу Гліссона, рівня ПСА.

Література

1. Возіанов С.О., Лісовий В.М., Пасечніков С.П., Харба Г.Г. *Рак передміхурової залози*. — К.: Книга плюс, 2004. — 182 с.
2. Григоренко В.М., Клименко І.О., Сакало В.С., Щербіна О.В., Мрачковський В.В. *Сучасні принципи лікування раку передміхурової залози. Роль антиандрогенів: Метод. рекомендації*. — К., 2002. — 28 с.
3. Павлов А.С., Грибова Р.Г. // *Мед. радиол. и радиац. безопасн.* — 2003. — Т. 48, № 6. — С. 64–70.
4. Щербіна О.В., Динник О.Б., Сакало В.С., Чеботарьова Т.І., Ковальов П.М. // *Промен. діагност., промен. тер.* — 2006. — № 1. — С. 42–50.
5. Carlos A. Pezetz. // *Principles and Practice of Radiat. Oncol.* — Phil. — 1994. — P. 1067–1116.
6. *Протоколи променевої терапії: Протираковий дослідницький центр Британської Колумбії, Канада: пер. з англ.* / За ред. М.І. Пулипенка, Л.Г. Розенфельда. — Харків, 2000. — 198 с.

Ю.В. Думанський, І.І. Фефелова,
Л.В. Чистякова, Ю.В. Остапенко, А.А. Чистяков,
В.П. Фефелова

Комунальний клінічний лікувально-профілактичний заклад «Донецький обласний протипухлинний центр»,

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Променева терапія у поєднанні з внутріартеріальною хемотерапією при лікуванні раку орофарингеальної зони

Radiation therapy with intra-arterial chemotherapy for oropharyngeal cancer

Summary. Regional intra-arterial chemotherapy for oropharyngeal cancer supplemented by intra-arterial antibiotic therapy improve the efficacy of radiation therapy due to reduction of the inflammatory component, the tumor regression and creates favorable conditions for better results. The use of regional intra-arterial chemo- and antibiotic therapy with radiation therapy allows to improve immediate results of the treatment as well as the quality of life of the patients with this severe disease.

Key words: oropharyngeal cancer, intra-arterial chemotherapy with radiation therapy, intra-arterial chemo- and antibiotic therapy with radiation therapy, immediate treatment results.

Резюме. Регионарная внутриаrтериальная химиотерапия при раке орофарингеальной зоны, дополненная внутриаrтериальной антибиотикотерапией, повышает эффективность лучевого лечения за счет уменьшения воспалительного компонента, регрессии опухоли и создает благоприятные условия для улучшения результатов. Использование регионарной внутриаrтериальной химио- и антибиотикотерапии в сочетании с лучевой позволяет улучшить непосредственные результаты лечения и качество жизни больных с этой крайне тяжелой патологией.

Ключевые слова: рак орофарингеальной зоны, внутриаrтериальная химиотерапия в сочетании с лучевой терапией, внутриаrтериальная химио- и антибиотикотерапия в сочетании с лучевой терапией, непосредственные результаты лечения.

Ключові слова: рак орофарингеальної зони, внутріартеріальна хемотерапія в поєднанні з променевою терапією, внутріартеріальна хемо- і антибіотикотерапія в поєднанні з променевою терапією, безпосередні результати лікування.

Новоутвори голови і шиї становлять 4% від усіх злоякісних захворювань і характеризуються раннім метастатичним поширенням у регіонарні лімфовузли, швидким ростом первинного осередку, високою питомою вагою хворих з III–IV стадіями (75%). Пухлини голови і шиї можна розділити залежно від локалізації таким чином: пухлини орофарингеальної зони; слинних залоз; носа і придаткових пазух носа; носоглотки; ротоглотки; гортані; вуха. За частотою зустрічальності перше місце посідає рак гортані, далі за частотою — пухлини орофарингеальної зони, рак глотки, придаткових пазух, губи. Серед пухлин голови і шиї на 2-му місці рак порожнини рота. Відзначається тенденція до збільшення захворюваності на пухлини орофарингеальної зони, особливо серед чоловічого населення, а результати лікування можна визнати незадовільними, тому ця проблема не втрачає актуальності. Так, протягом року після вперше встановленого діагнозу помирає, за даними канцер-реєстру України, більше половини хворих (50,9%). Для порівняння, у США величина цього показника дорівнює 17%, а 5-річного виживання — близько 20%.

У Донецькій області у 2009 р. було зареєстровано близько 300 нових випадків пухлин даної локалізації, захворюваність становить 6,3 на 100 тис. населення. У чоловіків (11,4 на 100 тис.) у 5 разів вища, ніж у жінок (2,1 на 100 тис.).

Серед чоловіків віком 30–54 роки ця патологія займає 5-те місце у структурі захворюваності і 4-те — у структурі смертності від злоякісних новоутворів.

Основним методом лікування раку порожнини рота є комбінований (поєднання хірургічного і хемопроменевого лікування). Порівняльний аналіз результатів хірургічного та комбінованого лікування показав, що променева терапія (ПТ) зменшує частоту рецидивів, затримує розвиток віддалених метастазів, скорочує смертність, безпосередньо пов'язану із прогресуванням пухлинного процесу. Втім, слід зазначити, що єдиним методом лікування III–IV стадій процесу залишається, головним чином, хемопроменева терапія (ХПТ).

Необхідно відзначити, що в половини хворих на момент установа діагнозу має місце поширений пухлинний процес, як правило, III–IV стадії, що нерідко супроводжується деструкцією м'яких тканин і кісток лицьового черепа, наявністю запальної інфільтрації, приєднаної інфекції і зон розпаду, що значно обтяжує загальний стан та лікування хворих.

Радикальне хірургічне лікування вдається провести не більш ніж 10–15% пацієнтів. Такий низький рівень показника резектабельності можна пояснити виникненням функціональних порушень, соціальною неспроможністю хворих, можливістю радикального оперативного лікування тільки на ранніх стадіях пухлинного процесу, а також досить високим відсотком рецидивів, що зумовлено анатомічними особливостями (єдина м'язова система, напрямок м'язових волокон, зростання вздовж них пухлини, поширення пухлинних клітин уздовж судин).

Пухлини порожнини рота в більшості випадків мають епітеліальне походження — плоскоклітинний рак (90–95%), переважає плоскоклітинний зроговілий (75,5%), а, як відомо, даний різновид відносно пухлини малочутливий до системної хемотерапії (ХТ).

Це є причина того, що основним, часто єдиним методом лікування значених пацієнтів, залишається ПТ. Радикальний курс ПТ — органозберігальний метод лікування — застосовується у 66,5–78,7% хворих.

Однак пухлини орофарингеальної зони для отримання задовільного клінічного ефекту вимагають підведення доз, які перевищують толерантність здорових навколишніх тканин, що може призводити до фіброзу підшкірно-жирової клітковини, а в деяких випадках — до розвитку тяжких променевих ускладнень: променевих остеомієлітів і остеонекрозів щелеп.

Наявність таких ускладнень, не завжди задовільні результати лікування змусили на шукати шляхи підвищення ефективності дистанційної ПТ і зниження променевого навантаження на здорові тканини. Відомо, що поєднання ПТ з ХТ підвищує ефективність лікування цієї категорії хворих навіть при підведенні більш низьких доз іонізуючого випромінювання.

Тому одним із перспективних напрямків стало поєднання ПТ з регіонарною внутріартеріальною ХТ, що дозволяє досягти рівня концентрації хемопрепарату в крові, яка надходить до пухлини, в кілька разів вищої, ніж її значення в периферичному руслі, і це сприятливо позначається на підвищенні ефективності та зниженні токсичності від проведення ХТ.

Здійснений ретроспективний аналіз результатів лікування пацієнтів нашого центру і послідовності проведення ПТ

у поєднанні із системною ХТ та ПТ у поєднанні з регіонарною внутріартеріальною ХТ показав переваги останньої схеми: при IV стадії після ПТ та внутріартеріальної ХТ більше 1 року прожили близько 40,0% хворих, а після ПТ у поєднанні із системною ХТ — тільки 12,5%. Така обставина дозволила нам докладніше проаналізувати отримані дані.

Метою нашого дослідження є оцінка ефективності ПТ у поєднанні з регіонарною внутріартеріальною ХТ, залежно від послідовності методів лікування і застосування додаткової внутріартеріальної антибіотикотерапії.

Досліджували 48 хворих з місцево-поширеним раком орофарингеальної зони, яким було проведено ХПТ з використанням регіонарної внутріартеріальної ХТ у різній послідовності.

Чоловіків було втричі більше, ніж жінок, що відбиває більшу поширеність даної патології серед чоловіків (37 або 77,1 ± 6,1% і 11 або 22,9 ± 6,1%, відповідно).

Вік пацієнтів коливався від 40 до 75 років (середній — 54,2 ± 0,4 року).

Виявлено такий розподіл за стадіями хвороби, відповідно до Міжнародної класифікації за TNM. У хворих з I (T1N0M0) стадією пухлинного процесу не було.

Налічувалося 20 осіб (41,7 ± 7,1%) з II (T2N0M0) стадією, при якій розміри первинної пухлини становлять 2–4 см у найбільшому вимірі і відсутні метастази в регіонарних лімфатичних вузлах. Пацієнтів з III (T3N0M0, T1–3N1M0) стадією пухлинного процесу було 16 (33,3 ± 6,8%), при цьому в 15 (93,8 ± 5,9%) з них мало місце метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів з боку новоутвору (N1).

У 12 (25,0 ± 6,3%) хворих пухлина належала до IV (T4N0–1M0, T будь-яка N2–3M0) стадії, — новоутвори будь-якого розміру, зокрема, й такі, що поширюються на прилеглі структури і уражують регіонарні лімфатичні вузли, як з боку пухлини, так і з протилежного. Їх розміри можуть перевищувати 6 см у діаметрі. Хворих з віддаленими метастазами не було.

Узагалі, метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів виявлено в 24 пацієнтів, тобто у половини хворих (50,0 ± 7,2%), а в 7 (14,6 ± 5,1%) випадках пухлина поширювалася на сусідні структури. У 18 (37,5 ± 7,0%) пацієнтів діагностовано рак язика, у 30 (62,5 ± 7,0%) — ракових відділів порожнини рота.

У 100,0% випадків діагноз плоскоклітинний рак був підтверджений морфологічно. Проведено порівняльний аналіз ефективності регіонарної внутріартеріальної хемотерапії в поєднанні з ПТ у таких групах хворих: 1-ша — 17 осіб, яким була проведена променева терапія, потім — регіонарна внутріартеріальна хемотерапія (РВАХТ) — ПТ + РВАХТ; 2-га — 18 пацієнтів, яким спочатку проведено регіонарну внутріартеріальну хемотерапію, а потім — променеву терапію (РВАХТ + ПТ); 3-тя — 13 хворих, яким також проводили регіонарну внутріартеріальну хемотерапію з наступною ПТ, але ХТ поєднувалася із внутріартеріальною антибіотикотерапією (РВАХТ, АБ + ПТ).

Групи були порівняними за основними прогностичними ознаками.

Для РВАХТ використовували басейни зовнішньої сонної артерії. Доступ до судин здійснювався під ендотрахеальним наркозом через задній трикутник шиї у шарі передхребетної фасції, оминаючи основні шляхи лімфогенного метастазування. Виконували розріз шкіри довжиною 7–8 см уздовж заднього краю груднино-ключично-соскоподібного м'яза до передхребетної фасції. Виділяли загальну сонну артерію, її біфуркацію і внутрішню сонну артерію, а потім і зовнішню сонну артерію. Після цього виділені судини, залежно від локалізації пухлини, катетеризували,

для чого стінку судини розсікали скісним розрізом, відповідно до діаметра катетера, останній вводили і фіксували. Попередньо забарвлювали зони ураження розчином метиленового синього для візуалізації і вибору оптимальної глибини введення катетера. Рану дренивали, ушивали пошарово, а катетер додатково фіксували до шкіри окремими шовковими швами. Катетер заповнювали розчином гепарину з розрахунку 1000 ОД гепарину (1 мл) на 4 мл 0,9%-вого фізіологічного розчину.

У випадку використання антибактеріальної терапії у перші дві доби в катетер вводили антибіотики, анальгетики, нестероїдні гормональні препарати (преднізолон, дексаметазон) з метою ліквідації або зменшення супутнього перифокального запалення в зоні пухлинного ураження. З 2–3-ї доби починали внутріартеріальне введення протипухлинних препаратів (цисплатин, 5-фторурацил, метотрексат, циклофосфан).

Проводили один-два курси хемотерапії, через 3 тижні, коли досягали ефекту від проведеного лікування і стихали реакції, здійснювали променеве лікування. Слід зазначити, що умови для проведення ПТ після РВАХТ значно сприятливіші, пухлинна маса і зони пухлинної інфільтрації зменшилися, запальний компонент і зони розпаду регресували, тому результат після проведення ПТ вищий, знижується променеве навантаження на здорові тканини за рахунок формування полів опромінення менших розмірів. Променеву терапію виконували на лінійних прискорювачах з багатоцелюстковими коліматорами для проведення конформного опромінювання. Наявність багатоцелюсткового коліматора з рухомими вузькими пелюстками дозволяє блокувати частину радіаційного пучка і формувати необхідне поле відповідно до конфігурації патологічного осередку, що створює максимальне за величиною падіння дози на межі пухлини та навколишніх здорових тканин, причому положення пелюстки змінюється під керуванням комп'ютера. Для створення конформного опромінення застосовується тривимірна система планування, система портальної візуалізації, це дає більш точне об'ємне планування опромінення і контроль полів опромінення безпосередньо в процесі укладання хворого на апараті. Променеву терапію проводили в два етапи: на першому етапі до обсягу опромінення включали пухлину із зонами субклінічної пухлинної інфільтрації, регіонарні лімфовузли РОД — 2 Гр, СОД — 40–44 Гр, 5 фракцій на тиждень. На другому етапі опромінювали пухлину РОД — 2 Гр до СОД — 60 Гр, метастатично змінені лімфовузли РОД — 2 Гр до СОД — 50–60 Гр за 2 етапи з урахуванням перерви, 5 фракцій на тиждень. Слід відзначити, що проведення ПТ після РВАХТ вимагає індивідуального підходу, призначення супровідної судинної, протинабрякової, протизапальної терапії. У цієї групи хворих раніше розвивалися променеві реакції у вигляді епітеліїтів (острівцевих і зливних), променевих сухих епідермітів. Променевих фіброзів підшкірно-жирової клітковини, остеомієліїтів і остеонекрозів не було.

Якщо ПТ проводили першим етапом, то обсяг опромінення був більшим, у порівнянні з попередньою групою, проведення її ускладнювалося наявністю запального компонента, загальним станом хворого. Хемотерапію починали проводити через 3–4 тижні після стихання променевої реакції.

Променеву терапію проводили у два етапи. На першому етапі — дистанційну гамма-терапію на пухлину, зони пухлинної інфільтрації та шляхи лімфовідтоку РОД — 2 Гр, СОД — 40 Гр, 5 фракцій на тиждень. Через три тижні проводили другий етап ПТ на пухлину, метастатично змінені лімфовузли РОД — 2 Гр до СОД — 60 Гр за 2 етапи.

У складнень, летальних випадків, пов'язаних безпосередньо з катетеризацією артерій, не було.

Уже після першого курсу лікування купірували запальну реакцію навколишніх тканин, значно знижували інтенсивність больового синдрому, очищалися і зменшувалися в розмірах пухлинна виразка і збільшувалася рухомість язика. Але ступінь змінення інтенсивності цих симптомів у різних групах був різним. Суб'єктивне покращання було відзначено в 10 ($58,8 \pm 12,3\%$) хворих I групи, в 16 ($88,9 \pm 7,6\%$) II і в 12 ($92,3 \pm 7,7\%$) — III групи. Величина показника у I групі статистично значуще відрізнялася від значень показників у II і III групах ($p < 0,05$).

Об'єктивно позитивний ефект у вигляді регресії пухлини в I групі, коли внутріартеріальну хемотерапію проводили після ПТ, був отриманий у 3 ($17,6 \pm 9,5\%$) хворих.

У II групі, де внутріартеріальна ХТ передувала ПТ, регресія пухлини відзначена в 4 ($22,2 \pm 10,1\%$) хворих, а в III групі, де додатково проводили внутріартеріальну антибіотикотерапію — у 5 ($38,5 \pm 14,0\%$) пацієнтів.

Повна регресія пухлини була зареєстрована по 1 випадку в кожній групі, що склало $5,8 \pm 5,8$, $5,6 \pm 5,6$ і $7,7 \pm 7,7\%$, відповідно. Частота часткових регресій склала в I групі $11,8 \pm 8,1\%$, у II — $16,7 \pm 9,0\%$ і в III — $30,8 \pm 13,3\%$.

У I групі в 1 ($5,8 \pm 5,8\%$) хворого мало місце прогресування захворювання на фоні лікування. При цьому у II і III групах його не відзначено.

Кращі результати, отримані у хворих III групи, досягнуті за рахунок внутріартеріальної антибактеріальної терапії, яка дозволяє домогтися більш вираженого ефекту завдяки впливу на запальний компонент, що супроводжує пухлини даної локалізації. Зменшення пухлини стає більш вираженим за рахунок зникнення запального інфільтрату навколо неї.

Досягнутий позитивний ефект сприяє тому, що ПТ проводиться в кращих умовах, з меншим ушкодженням здорових навколишніх тканин завдяки зменшенню зони опромінення, а внаслідок зменшення пухлинної маси вдається збільшити резорбцію пухлини без підведення більш високих сумарних доз, що допомагає значно знизити тяжкість променевих реакцій та усунути розвиток тяжких променевих ушкоджень.

Таким чином, регіонарна внутріартеріальна ХТ, доповнена внутріартеріальною антибактеріальною терапією, підвищує ефективність методу за рахунок зменшення запального компонента, скорочення об'єму пухлини і створює сприятливі умови для проведення ПТ з кращими результатами.

Використання регіонарної внутріартеріальної хемотерапії у поєднанні з ПТ дозволяє поліпшити безпосередні результати лікування та якість життя хворих із цією надзвичайно тяжкою патологією.