

Ю.В. Думанський, А.Є. Чумаков,
С.Є. Морозова, В.Л. Донець, Д.І. Тригубчак,
Є.Д. Бурда

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

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

Паліативне лікування раку сечового міхура

Palliative treatment of bladder cancer

Summary. The methods of palliative treatment for bladder cancer are described. The efficacy of palliative surgery supplemented with radiation and endolymphatic chemotherapy is assessed. A positive influence on mean life span and five-year survival is featured.

Key words: bladder cancer, palliative treatment, chemotherapy, radiation therapy.

Резюме. Описані методи паліативного лікування раку мочевого пузыря, оцінена ефективність паліативних операцій, доповнених лучевої та ендолімфатическої хіміотерапії, освітлено позитивне впливання на середню продовжителю життя та п'ятилітню виживаючість.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, паллиативное лечение, химиотерапия, лучевое лечение.

Ключові слова: рак сечового міхура, паліативне лікування, хемотерапія, променеве лікування.

Рак сечового міхура (PCM) є одним з найбільш поширених онкоурологічних захворювань, на нього припадає 50–72% серед новоутворів сечової системи. Щорічно в світі реєструється понад 260 тисяч випадків захворювань на PCM і близько 115000 осіб помирають від даної патології. Сучасні статистичні дані вказують на неухильне зростання захворюваності в усьому світі, зокрема й в Україні.

Рак сечового міхура посідає 6-те місце серед онкологічних захворювань, 3-те — серед урологічних та 2-ге — онкоурологічних. Захворюваність серед чоловічого населення перевищує таку серед жінок у 4 рази. Кількість хворих на PCM кожні 5 років зростає на понад 20 відсотків, і, за прогнозами, зростатиме надалі в тому ж темпі. В Україні нині 24 тисячі хворих на PCM та прогнозується збільшення захворюваності до 2012 року в 1,4 разу, а смертності — у 2,8 разу.

Економічна ситуація, що склалася в країні, відсутність умов для проведення скринінгових програм, багатоцентрових досліджень, їх упровадження в роботу загальнолікувальної мережі, не дозволяє сподіватися на раннє виявлення даної патології, тому ми так само часто лікуватимемо хворих із за давним PCM протягом ще тривалого часу.

Проведено ретроспективний аналіз лікування 211 пацієнтів із PCM, які перебували на лікуванні в ДОПЦ з 2007 по 2011 рр. (171 чоловік, 40 жінок, співвідношення 4,2:1, вік 31,9–86,5 року (середній — 62,7 року). Ті чи інші супутні захворювання мали 81,2% хворих. Основними симптомами захворювання були: дизурія (211 пацієнтів — 100%), гематурія (194 — 92,3%), біль (167 осіб — 79,5%) та інші (26,3%). З метою встановлення діагнозу та стадії процесу використовували загальноклінічні та спеціальні урологічні методи дослідження з верифікацією діагнозу. Для планування адекватного лікування необхідна максимально повна інформація про пухлину: її точна локалізація, гістологічна структура, глибина інвазії, наявність і характер метастазів, а також мульт-

тицентричності, синхронних новоутворів із уротелію. Цистоскопія дає можливість констатувати наявність пухлини, оцінити анатомічно її форму росту та розміри, біопсія — морфологічно підтвердити діагноз, визначити рівень гістологічного диференціювання пухлини. Біопсію здійснюють за допомогою щипців («холодна біопсія») та методикою трансуретральної резекції сечового міхура. Цитологічне дослідження осаду сечі та промивної рідини також дозволяє отримати морфологічне підтвердження діагнозу пухлини сечового міхура. Останнім часом у діагностуванні новоутворів сечового міхура активно використовують виявлення пухлинних маркерів.

У 57 пацієнтів діагностовано III, а 154 — IV стадію захворювання. У 71% мав місце перехідно-клітинний рак, у 18% — плоскоклітинний, в 11% — аденокарцинома. Пацієнти розподілені по групах згідно з видом лікування: паліативна операція (ПО) — монолікування (95 пацієнтів), ПО і променева терапія (ПТ) (40), ПО і хемотерапія (ХТ) (42), ПО і хемотерапія та променева терапія (ХПТ) (34); 211 хворим виконано 177 паліативних операцій.

Метою проведення хемотерапії було зменшення об'єму пухлини, вплив на субклінічні мікрометастази, підвищення виживаності.

При хемотерапії (переважно ендолімфатичній) у 137 пацієнтів (65%) перевагу віддавали схемам M-VAC і CMV. Найчастіше призначали препарати платини — 82% пацієнтів.

Після 2–3 курсів хемотерапії починали ПТ.

Передцим пацієнтам виконували рентгенотопометричне обстеження з метою визначення обсягу опромінюваних тканин та планування променевого навантаження на пухлину. Коли променеве лікування проводять на лінійному прискорювачі, перед його початком обов'язково виконують КТ-топометричне дослідження не тільки з метою визначення обсягу опромінюваних тканин, а й для складання плану ПТ таким чином, що дозволяв би підвести максимальну терапевтичну дозу до пухлини з мінімальною ушкоджувальною дією на органи та тканини (шкіра, кістки, матка у жінок, пряма кишка).

Ми використовували дрібнофракціонований курс РОД 2,0–2,5 Гр та СОД 37–60 Гр за 1 чи 2 етапи, а також паліативний курс РОД 3 Гр, СОД 30 Гр за 1 етап. Променеве лікування пацієнтів за допомогою лінійного прискорювача дає можливість уникнути багатьох наслідків опромінування — колітів, ректитів, дерматитів.

Віддалені результати лікування досліджували методом побудови таблиць доживання (таблиця).

У складенні в ранньому післяопераційному періоді мали місце у 16 (7,58%) пацієнтів, з них померло 4. Після операційна летальність склала 1,7%.

Використовувані хемотерапевтичні препарати не викликали вираженого токсичного впливу й хворі добре перенесли їх завдяки ендолімфатичному шляху введення. Різного ступеня вираженості променевої реакції відзначені у 17 осіб (22,9%).

Доживання хворих залежно від застосовуваного лікування

Вид лікування	5-річна виживаність, % хворих	Середня тривалість життя, років	p
ПО	43,9 ± 12,53	3,35 ± 0,34	< 0,05
ПО + ПТ	47,0 ± 22,06	3,54 ± 0,67	< 0,05
ПО + ХТ	41,8 ± 19,26	3,66 ± 0,62	< 0,05
ПО + ХПТ	64,4 ± 22,36	3,88 ± 0,85	< 0,05

Паліативне оперативне втручання, доповнене ПТ, дозволяє, порівняно з ПО (монолікуванням), підвищити 5-річну виживаність з 43,90 ± 12,53 до 47,00 ± 22,06 % та середню тривалість життя з 3,350 ± 0,034 року до 3,66 ± 0,62 року, а доповнене променевою та ендолімфатичною хемотерапією з використанням препаратів платини — на 3,88 ± 0,85 року.

¹Е.А. Дьоміна, ²В.С. Іванкова

¹Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України,

²Національний інститут раку, Київ

Джерела нейтронів для радіаційної онкології

Neutron sources for radiation oncology

Summary. The authors discuss the peculiarities of biologic effect of fast neutrons from the perspective of overcoming radioresistance of the tumor cells. Retrospective radiobiological and clinical data obtained during treatment of cancer with fast neutrons at Oncology Institute of Academy of Medical Sciences of Ukraine (now National Cancer Institute of Ministry of Health of Ukraine) are reported. It was proven that neutron therapy allows to achieve a positive effect in patients with primary tumors and relapses.

²⁵²Cf neutrons indicated to treatment of the tumors poorly sensitive to gamma-radiation were used. ²⁵²Cf sources were used in combination radiotherapy for cancer of endometrium and uterine cervix. The sources were introduced to the cavity and fornix of the vagina. The treatment was performed by means of alternation of distance and intracavitary radiation therapy. Complete tumor regression was achieved in almost all patients. Radiation reactions were easily controlled during the treatment. Investigation of long-term results of treatment with ²⁵²Cf sources demonstrated that their application allowed to achieve a high and prolonged relapse-free effect.

Key words: radiation oncology, nuclear reactors, anti-tumor effect, neutron irradiation.

Резюме. В статті обговорюються особливості біологічного действия быстрых нейтронов с позиций преодоления радиорезистентности опухолевых клеток. Приводятся ретроспективные радиобиологические и клинические данные, полученные при лечении онкологических больных быстрыми нейтронами в Институте онкологии АМН Украины (сегодня — Национальный институт рака МОЗ Украины). Доказано, что нейтронная терапия дает возможность достичь положительного эффекта у больных с первичными и рецидивными опухолями.

Использовали нейтроны ²⁵²Cf наиболее показанные при терапии опухолей, мало чувствительных к гамма-излучению. В клинике источники ²⁵²Cf применяли при сочетанной лучевой терапии больных раком эндометрия и шейки матки. Источники вводили в полость и своды органа. Лечение проводили путем чередования дистанционной и внутрисполостной лучевой терапии. Практически у всех больных была достигнута регрессия опухоли. Лучевые реакции легко купировались в процессе лечения. При изучении отдаленных результатов лечения онкогинекологических больных, пролеченных источниками ²⁵²Cf, было установлено, что использование их дает возможность достичь достаточно высокого выраженного и продолжительного безрецидивного эффекта.

Ключевые слова: радиационная онкология, ядерные реакторы, противоопухолевое действие, нейтронное облучение.

Ключові слова: радіаційна онкологія, ядерні реактори, протипухлинна дія, нейтронне опромінення.

Підвищення ефективності терапевтичного опромінення злоякісних новоутворів — актуальне завдання експериментальної та клінічної онкології. Самостійне використання

рідкоіонізуючого випромінювання у радіаційній онкології в ряді випадків виявляється нерезультативним через наявність у пухлинах клітин, резистентних до дії іонізуючих випромінень із низькою лінійною втратою енергії [1, 2].

З метою ефективного пригнічення радіорезистентних фракцій клітин пухлин застосовують нейтрони різних енергій [3–8]. Використання їх у радіаційній онкології має низку переваг з огляду на високі параметри енерговиділення цими випромінюваннями у тканинах, просторовий розподіл поглинутої дози, економічний чинник тощо. Використання нейтронних випромінень розвивається двома шляхами. Перший шлях — нейтронозахватна терапія, при якій у пухлини вводиться радіонуклід з високим перетином захоплення теплових нейтронів, а терапевтичне опромінення здійснюється дистанційно тепловими або епітепловими нейтронами. Другий шлях — використання нейтронів високих енергій з дистанційним підведенням пучка нейтронів до пухлини, клітини якої уражуються ядрами віддачі, утвореними нейтронами в тканинах.

Прискорювачі на базі ядерної реакції d+Be — головні джерела швидких нейтронів для радіаційної онкології. Енергія дейтронів перебуває в межах 10–50 МеВ для отримання нейтронів з різними середніми енергіями. Їх енергетичний спектр має характерний «куполподібний» вигляд з максимальним значенням енергії нейтронів, близьким до енергії дейтронів. Середня енергія нейтронів визначається як 0,42 енергії дейтронів. Внесок супутнього гамма-випромінювання дуже малий. Поряд з цим як терапевтичне джерело швидких нейтронів розглядається ядерна реакція T(d,n)He, яка може відбуватися при малих енергіях дейтронів, а саме 100–200 КеВ.

Високоінтенсивні стабільні потоки нейтронів з каналів ядерних реакторів забезпечують можливість їх використання та розвитку на основі нейтронспівударної та нейтронозахватної терапії. Використання водневмісного фільтру дозволяє підвищувати середню енергію пучка реакторних нейтронів у 2–3 рази, що забезпечує глибину половинної поглиненої дози до 7–8 см у тканині. Для отримання пучка нейтронів спектра ділення на каналах ядерних реакторів на теплових нейтронах іноді використовують конвертори, які складаються із збагаченого урану та розташовані у зоні охолодження реактора важкою водою. На шляху пучка нейтронів розміщують свинець для усунення супутнього гамма-випромінювання [8].

Борнейтронозахватна терапія включає в себе взаємодію двох складових, кожна з яких окремо не впливає на клітини: теплових та/чи епітеплових нейтронів і туморотропних борвмісних сполук. При проходженні теплових нейтронів крізь тканини, до складу яких включився ¹⁰B (після введення борвмісної сполуки), проходять три реакції захвату теплових нейтронів. Перші дві реакції з воднем і азотом відбуваються як у нормальних, так і злоякісних клітинах і вносять додаткову дозу опромінення. При цьому всі тканини зазнають однакового дозового навантаження. Концентрація бору в пухлині в діапазоні 20–40 мкг ¹⁰B/г тканини або 10⁹ н/с·см². При цьому 75–80 % дози будуть зумовлені реакцією ділення ¹⁰B [9]. Оскільки поглинена доза прямо залежить від концентрації ¹⁰B у тканинах та щільності потоку теплових нейтронів, то зменшення значень одного з цих параметрів істотно знижує ефективність даного виду променевої терапії (ПТ). Тому необхідні установки, здатні забезпечити необхідну щільність потоку теплових або/чи епітеплових нейтронів. Такі потоки вдається отримати при сповільненні швидких нейтронів. Джерелами нейтронів з широким спектром енергій у діапазоні від теплових до швидких (до кількох МеВ) є ядерні реактори.