

**Науково-практична конференція
«Актуальні питання радіохемотерапії
в онкології»**

24–25 червня 2004 р.

м. Полтава

**Scientific practical conference
«Important issues of radiochemotherapy
in oncology»**

24–25 June 2004

Poltava

Матеріали конференції
Proceedings of the conference

С.В. Антипова, Г.А. Долинський,
Л.П. Чибісов, І.Ф. Височина, Т.О. Щетиніна
Луганський державний медичний університет,
Науково-дослідний та проектно-конструкторський інститут «ІСКРА» (Луганськ),
Луганський обласний клінічний онкологічний диспансер

Використання екстракорпорального опромінення еритроцитів для прогнозування індивідуальної реакції на радіотерапію

Extracorporeal erythrocyte irradiation in prognosis of individual response to radiotherapy

Індивідуалізація променевої терапії (ПТ) є одним із найважливіших завдань при лікуванні онкологічних хворих. Проте нині немає застосовуваних у клінічній практиці методів, які б дозволяли вибирати оптимальні схеми радіотерапії або вносити корективи впродовж лікування [1, 2]. Перспективним у цьому плані видається дослідження динамічної рівноваги між процесами вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту (АОЗ) як характеристики розвитку адаптивних реакцій організму на субклітинному рівні [3]. З цієї метою ми вивчали прогностичну ефективність новітньої методології, яка базується на визначенні ступеня активації та функціонального ресурсу системи АОЗ еритроцитів при екстракорпоральному опромінюванні зразків крові онкологічних хворих перед початком курсу радіотерапії.

Досліджувані пацієнти мали злоякісні новоутвори різної локалізації та різної стадії неопластичного процесу, з приводу чого вони отримували дистанційну гамма-терапію на апараті АГАТ-Р, деякі з них — після курсу поліхемотерапії (ПХТ). Променеве лікування проводили всім за однаковою схемою: разовими осередковими дозами 2 Гр до сумарних осередкових доз 60 Гр. У тих випадках, коли спостерігалися надто виражені порушення загального стану, зростання інтоксикації та кахексії або розвиток місцевих променевих реакцій, які вимагали додаткової медикаментозної терапії (виразково-фібринозний епітеліт, фіброзуючий альвеоліт тощо), курс обмежували паліативною дозою 30 Гр. Крім загального клінічного обстеження при госпіталізації до стаціонару в кожного хворого брали 1,5 мл крові з ліктьової вени, стабілізували гепарином і поділяли на дві паралельно досліджувані проби, одну з яких опромінювали (джерело випромінювання ^{60}Co з потужністю експозиційної дози $2,9 \times 10^4$ А/кг на відстані джерело — поверхня 0,75 м, розрахована поглинута доза 0,5 Гр). Еритроцити терміново відмивали фосфатно-сольовим буферним розчином, відновлювали об'єм проби роз-

чином Хенкса та вміщували до електрохімічної комірки з графітовим електродом для дослідження за допомогою комп'ютерного вимірювального приладу, випробуваного раніше в експериментах на тваринах [4, 5]. Додаючи калію фериціанід до кінцевої концентрації 5×10^4 моль/л, записували по три вольтамперограми з інтервалом 5 хв при анодній поляризації до 500 мВ проти хлоросрібного електрода. За таких умов стимулюється пентозофосфатний шлях окиснення глюкози, який є головною ланкою в системі АОЗ еритроцитів [6, 7]. Побудовані з урахуванням релаксаційних спектрів процесів електронного транспорту криві характеризують ступінь активації АОЗ еритроцитів порівняно з вихідним станом пацієнта, а обчислені за цими даними параметри відбивають достатність ресурсів АОЗ для компенсації спричиненого опроміненням оксидативного стресу.

Дані вимірювань обчислювали на персональному комп'ютері за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2000. Статистичну обробку отриманих результатів проводили із застосуванням непараметричного коефіцієнта кореляції знаків R_{XY} [8].

Стан системи АОЗ еритроцитів відрізнявся в залежності від застосованої схеми лікування, а також ступеня вираженості інтоксикаційного синдрому. Відповідно до цього на вольтамперних кривих, заре-

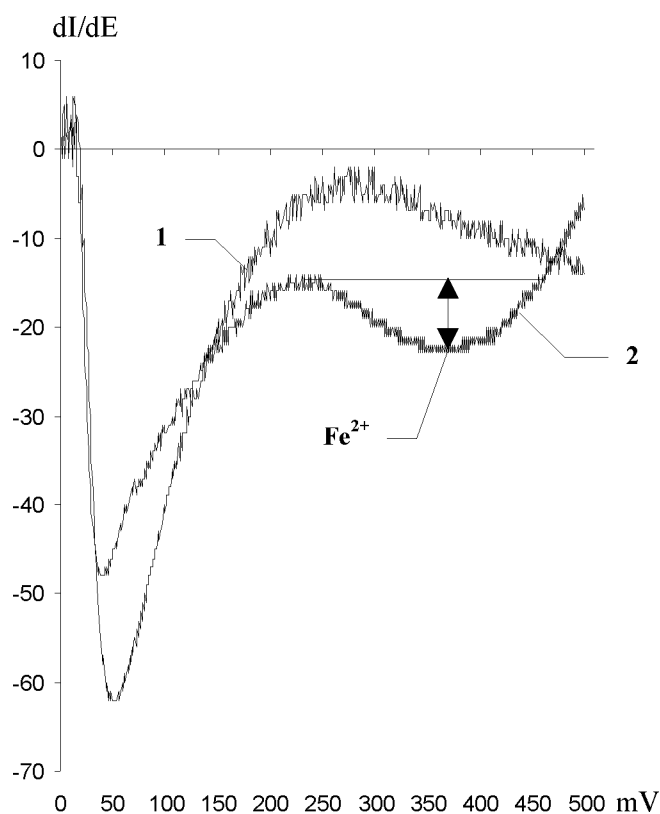


Рис. 1 — Вольтамперограми зразків крові: 1 — крива вихідної проби; 2 — крива з хвилею струму окиснення Fe^{2+}

Таблиця 1 — Дані досліджуваного контингенту

Кількість хворих за стадіями	Характеристика неопластичного процесу					
	рак гортані	рак орофарингеальної ділянки	рак легень	рак нирок	рак грудної залози	рак прямої кишки
I	1					
II	5 (2**)	4 (1*)				2 (1**)
III	6 (1*)	6 (1**)	4 (4*)	1	5	1
Разом	n = 35					

Примітка: * — після курсу ПХТ; ** — повторний курс опромінювання.

естрованих при дослідженні неопромінених зразків крові, були наявні чи відсутні ознаки анодного окиснення Fe^{2+} в середовищі без додавання фериціаніду (рис. 1). Такі ознаки спостерігалися в тих, хто вже проходив курс радіотерапії, та внаслідок гемолізу і попередньої ПХТ. Трансмембранний струм в еритроцитах у переважній більшості первинних хворих спричинявся тільки внесенням акцептора електронів (іон Fe^{3+} фериціаніду), причому хвиля його зростання в динаміці спостереження мала певні якісні й кількісні особливості, що відбивали ступінь активації та потужність НАДФ•Н-залежних ферментативних антирадикальних механізмів [9, 10]. Як адекватну розцінювали таку реакцію системи АОЗ, коли протягом усіх інтервалів спостереження виявлявся сумарний приріст продукції відновлювальних еквівалентів. Якщо підвищений струм починав зменшуватися, стан АОЗ вважали активованим, а подальше зниження виявляло недостатні компенсаторні ресурси. Так, у багатьох обстежених спостерігалася активація системи ще до початку ПТ, зокрема у всіх, хто отримав ПХТ. Для з'ясування діагностичного значення параметрів системи АОЗ була проведена порівняльна оцінка стану АОЗ та загального стану хворих за даними загальноклінічного дослідження на момент госпіталізації і встановлено істотний кореляційний зв'язок між ними (табл. 1).

Після екстракорпорального опромінення в усіх зразках крові з'являлася хвиля анодного окиснення Fe^{2+} ще без додавання фериціаніду, очевидно, за рахунок проникності мембранних структур еритроцитів унаслідок вільнорадикального ураження. Продукція відновлювальних еквівалентів під впливом окисника в більшості проб зростала, в багатьох — тільки протягом першого п'ятихвилинного інтервалу. В кількох випадках було зафіксовано високу компенсаційну спроможність системи АОЗ, а ще в кількох — її недостатність. Порівняння результатів оцінки стану АОЗ після екстракорпорального опромінювання еритроцитів з даними загальноклінічного обстеження хворих по закінченні курсу радіотерапії також виявило істотний корелятивний зв'язок між ними (табл. 2).

Таблиця 2 — Порівняльна оцінка результатів дослідження хворих

Критерій оцінки	Частота позитивної оцінки результатів	Частота збігу позитивної оцінки	Коефіцієнт кореляції
I	Перед початком курсу ПТ		
Стан системи АОЗ	$P(X) = 27/35$	$P(XY) = 24/35$	$R_{XY} = 0,76$
Загальний стан хворих	$P(Y) = 29/35$		
II	Після опромінювання		
Стан системи АОЗ	$P(X) = 16/35$	$P(XY) = 15/35$	$R_{XY} = 0,80$
Загальний стан хворих	$P(Y) = 18/35$		

Таким чином, проведено дослідження підтвердило можливість використовувати тестування системи АОЗ за запропонованою методикою для індивідуального прогнозу ймовірних ускладнень ПТ, в тому числі з урахуванням впливу попередніх курсів радіотерапії та ПХТ.

Література

1. Ставицкий Р.В., Паньшин Г.А., Лебеденко И.М. и др. // *Вопр. онкол.* — 1999. — Т. 45, № 1. — С. 42–48.
2. Голдобенко Г.В., Канаев С.В. // *Там же.* — 2000. — Т. 46, № 3. — С. 361–365.
3. Величковский Б.Т. // *Вестн. Рос. Акад. мед. наук.* — 2001, — № 6. — С. 45–52.
4. Долинский Г.А. *Применение биосенсорных технологий в диагностике лучевого поражения малыми дозами ионизирующей радиации* // *Сучасні інформаційні та енергозберігаючі технології життєзабезпечення людини: Зб. наук. праць, вип. 8.* — К.: ФАДА ЛТД, 2000. — С. 400–403.
5. Долинский Г.А. *Вольтамперометрический метод диагностики эффектов низкодозового ионизирующего излучения* // *Матер. III з'їзду з радіаційних досліджень (радіобіологія і радіоекологія)*, (Київ, 21–25 трав. 2003 р.). — К.: Фітосоціоцентр, 2003. — С. 377.
6. Любченко П.Н., Николаева М.Я. // *Мед. радиол.* — 1990. — № 12. — С. 23–24.
7. Erden M. // *Comp. Biochem. Physiol. B.* — 1987. — Vol. 86, № 4. — P. 629–633.
8. Лакун Г.Ф. *Биометрия.* — М.: Высш. шк., 1990. — 352 с.
9. Biaglow J.E., Varnes M.E., Epp E.R., Clark E.P. // *Pharmacol. Ther.* — 1988. — Vol. 39, № 1–3. — P. 275–286.
10. Tuttle S., Stamato T., Perez M.L., Biaglow J. // *Radiat. Res.* — 2000. — Vol. 153, № 6. — P. 781–787.

Н.І. Афанасьева, О.М. Астап'єва,
Л.Я. Васильєв, Г.В. Грушка,
О.Г. Кондратьєва, О.В. Мужичук,
Ю.Г. Ткаченко

*Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України (Харків),
Харківський державний медичний університет*

Роль доплерівської ультразвукової діагностики в стадіюванні місцевопоширеного раку щитоподібної залози

The role of Doppler ultrasound in staging local thyroid cancer

При стадіюванні пухлинного процесу в завдання дослідження входить виявлення і встановлення точної локалізації первинного пухлинного осередку з оцінкою його розміру і наявності можливих метастазів.

Діагностичне уточнення стадії захворювання необхідне для вибору методу і напрямку лікування, оцінки відповіді на нього і виявлення рецидивів захворювання.

Точне стадіювання ракового процесу є одним з найважливіших факторів для прогнозу захворювання.

Для деяких пухлин (легенів, грудної та щитоподібної залози) розмір первинного осередку прямо корелює з імовірністю появи метастазів [1–5]. Ступінь локальної інвазії первинної пухлини та інвазії в лімфатичні чи кровоносні судини також є предиктором в імовірності пухлинної дисемінації.

Тому стає зрозумілою актуальність досліджень, спрямованих на оцінку ефективності променевих методів діагностики в вивченні ступеня поширеності пухлини на сторожовий лімфатичний вузол (ЛВ).

З 84 хворих на рак щитоподібної залози (РЦЗ) з метастатичним ураженням ЛВ, яким було проведено дослідження сонологічної картини уражених таким чином сторожових і віддалених ЛВ, 63 проведено доплерографічне дослідження з визначенням рівня кровотоку; пункційну аспіраційну біопсію (ПАБ) метастатичних ЛВ з цитологічним дослідженням пунктату виконано 53.

У 31 (49,2 %) пацієнта виявлено ураження сторожового ЛВ, у 30 (47,6 %) — віддалених, у 2 (3,2 %) — того й інших.

В усіх випадках при сонологічному дослідженні регіонарних зон метастазування в хворих на РЦЗ ЛВ візуалізувалися. Найчастіше в 15 (23,8 %) випадках були уражені глибокі ЛВ у зоні біфуркації загальної сонної артерії, у 12 (19,04 %) — підщелепні; по 10 хворих (по 15,9 %) мали ураження глибоких шийних за ходом загальної сонної артерії і надключичних; 8 (12,7 %) — задньошийних, 3 (4,8 %) — передгортанних і паратрахеальних, 1 (1,6 %) — заушних. Уражень заглоткових, привушних і щічних ЛВ у нашому спостереженні не виявлено.

Рівень кровотоку в ділянці патологічно змінених ЛВ визначали всім пацієнтам. Превалював підвищений рівень кровотоку (50–75 %) в 42 випадках (66,7 %), у 18 (28,6 %) його значення були нормальними (21–40 %), а в 3 (4,7 %) хворих відзначено зниження рівня кровотоку (< 20 %) внаслідок післяпроменевого фіброзу зони «декольте». Можливо, що знижений рівень кровотоку в цих пацієнтів спричинив вплив проведеного курсу дистанційної гамма-терапії на зону метастазування.

Для цитологічного вивчення структури підозрілого на метастатичне ураження ЛВ, виявлення метастаза і визначення цитогенезу були виконані цитологічні дослідження та проаналізовані результати 58 пункцій сторожових і віддалених ЛВ хворих на РЦЗ.

При дослідженні матеріалу з ЛВ у таких хворих із сонологічними та доплерографічними ознаками малігнізації цитологічний висновок про наявність метастазів зроблено в 38 (65,5 %) випадках — 7 (18,4 %), 27 (71 %) і 4 (10,6 %) відповідно в піді надключичних, шийних і підщелепних ЛВ. У 20 випадках (34,5 %) метастазів виявлено не було.

При папілярному раці цитологічна картина метастазування варіює залежно від гістологічної форми захворювання, практично в усіх випадках ми спостерігали повне заміщення тканини ЛВ атипівими клітинами. При метастазуванні класичного РЦЗ спостерігали групи і папілярні структури з добре окреслених клітин, більших за нормальні, округлої та полігональної форм, з помірно базофільною цитоплазмою. Ядра клітин були збільшені, їхня форма часто наближалася до полігональної, хроматин мав пілоподібний вигляд. У більшості випадків в окремих ядрах папілярних карцином зустрічаються так звані включення — глибокі кулясті інвагінації ядерної оболонки, що містять частину цитоплазми. Можливі такі включення різних розмірів — від зовсім маленьких до таких, що заповнюють усе ядро. При метастазах фолікулярного папілярного РЦЗ у цитограмі поряд з папілярними структурами присутні мікрофолікули.

Метастази фолікулярного РЦЗ виявили в 2 випадках (5,3 %). У пунктатах ЛВ були присутні збільшені клітини фолікулярного епітелію, зібрані в кулі, і мікрофолікулярні структури. Ядра клітин округлої форми, більші за нормальні, зрідка з характерними включеннями.

Метастази медулярного раку були виявлені в 5 (13,2 %) випадках і відповідали типу метастазів такого раку з округлих клітин. У пунктатах траплялися переважно ізольовані кулясті скупчення атипівих клітин невеликих і середніх розмірів з ексцентрично розташованими округлими ядрами, дрібними ядерцями, базофільною цитоплазмою, часто — двоядерні клітини.

Метастази анапластичного раку діагностовані в 3 (7,8 %) випадках. У пункційному матеріалі спостерігалися численні пухлинні клітини та їх комплекси, що втратили морфологічні ознаки фолікулярного епітелію. В препаратах переважали клітини середніх і

великих розмірів з високим ядерно-цитоплазматичним індексом, край поліморфні. Ядра клітин були різних розмірів і також поліморфні.

Треба підкреслити, що переважна кількість хворих на РЦЗ вже були прооперовані, а метастатичне ураження сторожових ЛВ виникло пізніше, після проведення комплексного протипухлинного лікування. Частина хворих у післяопераційному періоді отримали курс дистанційної гамма-терапії, інші лікувалися ^{131}I , що спричинило появу ознак променевого патоморфозу. Це, безперечно, відбилося на результатах цитологічної діагностики: інформативні пункції з висновком про наявність метастазів РЦЗ склали тільки 65,5 %, а 34,5 % пунктів виявилися неінформативними.

Таким чином, цитологічна діагностика — надійний метод, що морфологічно підтверджує наявність метастазів у підозрілих на їх присутність ЛВ, встановлену за допомогою інших методів. Варто підкреслити, що найбільша інформативність пунктів зі сторожових та віддалених ЛВ у хворих на РЦЗ та РГЗ притаманна ЛВ, які не підпадали під вплив спеціального променевого лікування.

В усіх хворих на РЦЗ, у яких при сонологічному дослідженні ми візуалізували метастатично уражені сторожові та віддалені ЛВ, були виявлені суттєві ехоструктурні ознаки та зміни васкуляризації цих метастатичних утворів з широким діапазоном швидкостей і атиповою ангіоархітектонікою.

Сонологічна картина метастатично уражених ЛВ характеризувалася їх збільшенням, наявністю чітких контурів у початковий період метастазування зі зміною їх на хвилястий або дископодібний при прогресуванні метастатичного процесу. Структура ЛВ значно змінена — зерниста та гіпоехогенна з дрібними поодинокими включеннями і невиразною ультразвуковою тінню (явища мікрокальцинації). Кровообіг був місцями нерівномірно підвищений. Треба зазначити, що на рівень кровообігу у метастатично зміненому ЛВ впливала наявність або відсутність у ньому некротичних змін. У пацієнтів без таких змін ЛВ відзначали підвищення васкуляризації у воротах, а в зонах дегенеративно-дистрофічних та некротичних змін у тканині ЛВ кровообіг був відсутнім. Ця атипова концентрація судин в подальшому може стати місцем виходу та поширення злоякісного процесу за межі капсули вузла. У разі розповсюдження метастазів у кілька поряд розташованих ЛВ показники кровообігу в них, особливо в ділянці воріт, істотно не відрізняються.

З урахуванням віднайдених сонологічних особливостей та характеру кровотоку, ми розробили критерії оцінки стану ЛВ у хворих з їх метастатичним ураженням:

1. Фокальність процесу: контур у початковий період метастазування чіткий, хвилястий або дископодібний. Структура зерниста, гіпоехогенна з дрібними поодинокими включеннями діаметром до 1 мм з невиразною ультразвуковою тінню.

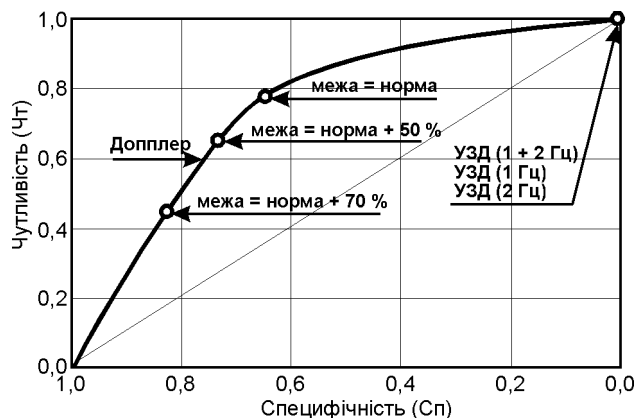
2. Зміни кровотоку у воротах, по периферії ЛВ, у капсулі та безпосередньо тканині ЛВ при розмірах понад 1,5 см.

3. Проростання пухлини за межі капсули та можлива дисемінація в єдиний ланцюг ЛВ.

4. Метастазування у віддалені ЛВ.

При визначенні чутливості та специфічності суто сонологічного дослідження та кольорового доплерівського картування шляхом побудови ROC-кривих для цих діагностичних методів при обстеженні хворих на РЦЗ з ураженням сторожових та віддалених ЛВ встановлено, що при об'єднанні груп зі сторожовими та віддаленими ЛВ в одну чутливість соноскопічного дослідження становила $1,0 \pm 0$, специфічність — 0, оскільки дані є бінарними (рисунок). Аналогічні результати отримані й при розподілі груп на пацієнтів з ураженням сторожових та віддалених ЛВ. Аналізуючи чутливість і специфічність доплерівського картування з визначенням рівня кровотоку у сонологічно виявлених ЛВ, ми встановили, що, залежно від межі норми рівня кровотоку отримано три точки, з урахуванням яких побудовано ROC-криву, що відображує ефективність методу дослідження. За цих умов чутливість методу кольорового доплерівського картування в діагностиці метастатичного ураження сторожових та віддалених ЛВ у хворих на РЦЗ становить 78 ± 13 %, специфічність — 65 ± 18 %. Таким чином, метод кольорового картування досить інформативний у виявленні метастатично уражених сторожових та віддалених ЛВ у хворих на РЦЗ.

Порівнюючи ефективність доплерівського картування у виявленні метастатичного ураження ЛВ у хворих на РЦЗ та РГЗ, треба підкреслити, що цей метод ефективніший у неоперованих хворих, яких не лікували з використанням променевих методів. Хірургічне втручання, як і дія гамма-опромінення, при РЦЗ і РГЗ, безумовно, порушує лімфовідток та кровопостачання тканини, внаслідок чого чутливість методу вимірювання рівня кровотоку може зменшуватися. Очевидно, даний метод з найбільшою



РЦЗ (критерій — цитологія). Чутливість та специфічність сонологічного дослідження кольорового доплерівського картування при виявленні метастазів у сторожові та віддалені ЛВ у хворих на РГЗ

ефективністю доцільно використовувати при первинному обстеженні пацієнтів як з РЦЗ, так і РГЗ. Ефективність доплерівського картування у виявленні метастатичного ураження ЛВ у прооперованих хворих дещо знижена, хоч із високою вірогідністю вказує на характер ураження ЛВ.

Кольорове доплерівське картування у поєднанні з ПАБ є важливою діагностичною методикою. Її застосування сприяє встановленню правильного діагнозу та проведенню своєчасного адекватного лікування. Використання УЗ-доплерографії дозволяє оцінити тяжкість і поширеність основного захворювання, а також ефективність попереднього лікування. Топографо-анатомічне зіставлення метастатичного осередку з прилеглими анатомічними структурами сприяє виробленню правильної тактики при подальшому призначенні хірургічного лікування.

Література

1. Emy P., Michnet P., Saint-Marc O. // *Ann. Chir.* — 1998. — Vol. 52, № 5. — P. 461–464.
2. Shaha A.R. // *Otolaryngol. Clin. North Am.* — 1998. — Vol. 31, № 5. — P. 823–831.
3. Lee M.T., Lin S.Y., Yang H.J. et al. // *J. Otolaryngol.* — 2000. — Vol. 29, № 5. — P. 322–326.
4. Witte J., Slotmann U., Simon D. et al. // *Zentralbl. Chir.* — 1997. — Vol. 122, № 4. — P. 259–265.
5. Sato N., Oyamatsu M., Koyama Y. et al. // *J. Surg. Oncol.* — 1998. — Vol. 69, № 3. — P. 151–155.

В.П. Баштан, В.К. Югов, Л.О. Лимар,
В.Є. Литвиненко, О.М. Тимошенко,
О.В. Москаленко

Українська медична стоматологічна академія
(Полтава),

Полтавський обласний клінічний онкологічний
диспансер

Ендогенна інтоксикація в процесі лікування місцевопоширеного раку шийки матки

Endogeneous intoxication during treatment for locally advanced cervical cancer

Проблема підвищення ефективності лікування онкологічних захворювань є особливо актуальною в хворих на місцевопоширені (МП) пухлини. Неможливість радикального хірургічного лікування підвищує вимоги до інших методів та їх комбінованого використання. Згідно з даними літератури, комбіноване використання променевої терапії (ПТ) у комбінації з поліхемотерапією (ПХТ) та хемотерапевтичною радіосенсибілізацією може покращити безпосередні результати лікування МП раку шийки матки (РШМ). Незважаючи на добре розроблені методики ще недостатньо інформації щодо їх порівняння за безпосередніми результатами та впливом на організм людини. Інтегральним показником при порівнянні функціонування бар'єрних та детоксикаційних систем в організмі під час терапії є рівень ен-

догенної інтоксикації різного генезу. Метод ультразвукової спектроскопії сироватки крові хворого дозволяє фіксувати надшвидкі та швидкі конформаційні процеси у рідині (які є проявом інтоксикації) і є адекватним і зручним.

Метою даної роботи було вивчення динамічних змін рівня ендогенної інтоксикації різного генезу методом ультразвукової спектроскопії сироватки крові хворих на МП РШМ.

Досліджували 62 хворих віком 53 ± 7 р., яких лікували з приводу РШМ III стадії (Т3bN0–1M0). У 98 % випадків гістологічною формою злякисної пухлини був плоскоклітинний рак з ороговінням або без ороговіння, в решті — низькодиференційований чи залозистий рак.

Пацієнти були поділені на 3 групи. Контрольна група складалася з 22 хворих (середній вік 51 ± 6 р.), які отримали тільки самостійний курс поєднаної ПТ. Хемотерапевтичний компонент у даній групі не був застосований у зв'язку з протипоказаннями: часті кровотечі, низький вміст лейкоцитів у периферичній крові, супровідна соматична патологія.

Другу групу склав 21 хворий (середній вік 51 ± 4 р.), яким проводили радіосенсибілізацію фторурацилом (курсова доза 4,5–5 Гр).

До третьої групи ввійшло 19 хворих (середній вік 54 ± 8 р.). Їм проводили (ПХТ) метотрексатом, циклофосфаном, фторурацилом, блеоміцином згідно із загальноприйнятими схемами.

Перед початком лікування всіх хворих обстежували загальноклінічними, лабораторними та інструментальними методами (рентгенографія, ректороманоскопія, цистоскопія, УЗД).

Самостійний курс поєднаної ПТ здійснювали за загальноприйнятими методиками. Лікування починали з дистанційної ПТ на апараті АГАТ-С із джерелом ^{60}Co . На I етапі опромінювання проводили з двох протилежних полів розмірами 15–16 × 18–20 см разовою осередковою дозою (РОД) 2 Гр до сумарної осередкової дози (СОД) 16 Гр. На II етапі дистанційну ПТ виконували за 4-пільною методикою з 2 клубових та 2 крижових полів розмірами 5–6 × 18–20 см і чергували з контактною ПТ на апараті АГАТ-ВУ з джерелом ^{60}Co . Контактну ПТ проводили 2 рази на тиждень РОД на т. А 5 Гр; СОД за два етапи при дистанційній гамма-терапії складала 42–46 Гр на т. Б, при контактній ПТ на т. А 50–55 Гр. Сумарні дози від двох компонентів ПТ складала на т. В 50–55 Гр, на т. А 70–80 Гр.

Для встановлення загальної закономірності щодо параметрів релаксації залежно від інтоксикації ми провели вимірювання швидкості та амплітудного коефіцієнта поглинання сироватки крові хворих на РШМ. Швидкість звуку вимірювали на частоті 15 МГц з точністю 0,5 %, поглинання у діапазоні частот 30–130 МГц з точністю 3 % імпульсним методом змінної відстані на експериментальних установках, зібраних зі стандартних блоків; коефіцієнт по-

глинання ультразвуку розраховували математично. Вимірювання проводили при температурі 37 °С, яку підтримували з точністю $\pm 0,1$ °С.

Не було виявлено залежностей змін рівня інтоксикації від статі, групи крові, резус-фактора, біохімічних показників сироватки крові — загальний, прямий та непрямий білірубін, загальний білок, залишковий азот, сечовина, креатинін, електроліти.

Метод ультразвукової спектроскопії сироватки крові хворих на РШМ на частотах 30, 50, 70, 90, 110 МГц та 5, 15, 25, 35, 45, 55 МГц дозволяє реєструвати зміни в стані хворих, що супроводжують значний рівень ендотоксикозу.

Зміни в організмі, спричинені ПТ та хемотерапією, призводять до зменшення коефіцієнта поглинання ультразвуку на частотах 30,70 МГц 5–20 Од., що повністю відновлюється після закінчення лікування. Можливий варіант із повільним зниженням (швидкість 2 Од. на добу), що проходить для хворого без ускладнень. Зміни коефіцієнта поглинання ультразвукової хвилі, які викликаються запальними ускладненнями, відбуваються однотипово при всіх змінах стану хворого, що можна пояснити конформаційним характером складових частин сироватки крові при ендотоксикозі. При наявності ускладнень результати вимірювань коефіцієнта поглинання до початку ПТ та впродовж перших 5 діб після початку ПТ демонструють сильну негативну пряму кореляцію і при виписці зі стаціонару високу позитивну пряму кореляцію. У хворих із ускладненнями запального характеру до початку та в перші три доби лікування є слабкий позитивний кореляційний зв'язок між величинами коефіцієнта поглинання ультразвуку. У тих же хворих виявлена сильна пряма негативна кореляція між поглинанням ультразвуку з перших 3 діб і до закінчення спостереження. Чутливість ультразвукового методу значно більша від чутливості тих методів, що зазвичай використовуються в практиці. Зміни, які вдалося встановити методом ультразвукової спектроскопії, реєструються на 1–2 доби раніше звичайних клінічних, а це відкриває нові можливості щодо спостереження та лікування хворих.

Отже, можна зробити висновок, що конформаційні зміни речовин сироватки крові є фактором, який виражає інтегрований результат ендотоксикозу різного генезу, тоді як кількість молекул середньої маси свідчить про наявність деградації макромолекул організму.

Аналіз одержаних результатів показав, що швидкість звуку та коефіцієнт поглинання мало залежать від біохімічних показників сироватки крові (загальний білок, альбумін, креатинін, залишковий азот, сечовина, загальний білірубін, непрямий білірубін, прямий білірубін, калій, натрій); коефіцієнт кореляції наближається до 0. В процесі лікування коефіцієнт поглинання та швидкість його добових змін мали різні значення залежно від стану організму хворої. Для аналізу використовували значення коефіцієнта погли-

нання ультразвуку та швидкість його добових змін на частотах 15–50 МГц, оскільки на цих частотах коефіцієнт поглинання зазнає найбільших змін.

Отримані дані підтверджують, що поєднана ПТ хворих на РШМ збільшує рівень ендогенної інтоксикації, особливо на початку перших сеансів дистанційної та контактної терапії. Паралельне проведення поліхемотерапії істотного об'єктивного підвищення рівня інтоксикації не викликає. Дані реєстрації рівня ендогенної інтоксикації свідчать, що метод ультразвукової спектроскопії сироватки крові є вірогідним, чутливішим за традиційні біохімічні методи і дозволяє впливати на стандартний лікувальний процес на 1–2 доби раніше.

О.С. Бондарук, О.В. Пономарьова,
В.С. Іванкова, Г.І. Кулик, С.І. Шпильова,
Л.М. Барановська

*Інститут онкології АМН України (Київ),
Інститут експериментальної патології,
онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
НАН України (Київ)*

Прогнозування ефективності хемопротерапевтичної терапії у хворих на рак грудної залози за рівнем інактивації цитостатиками сульфгідрильних груп сироватки крові **Prognosis of chemoradiotherapy efficacy in patients with breast cancer based on the level of blood serum sulfhydryl group inactivation by cytostatics**

Одним з найперспективніших шляхів поліпшення результатів лікування злоякісних пухлин є оптимізація хемотерапії [1]. Роботи, що ведуться в цьому напрямку, припускають потенціювання ефективності хемотерапії за рахунок, по-перше, розробки нових цитостатичних препаратів або їх лікарських форм, по-друге, удосконалення методів підведення препарату до пухлини, по-третє, застосування високодозових, багатокомпонентних чи інтермітуючих режимів, по-четверте, використання модифікаторів ефективності цитостатиків і, по-п'яте, призначення індивідуалізованих хемотерапевтичних режимів [2].

Результати застосування високодозової хемотерапії у лікуванні різних форм злоякісних новоутворів усе частіше піддають сумніву; високий рівень токсичності, поряд з непереконаливими віддаленими наслідками лікування і величезною вартістю, викликає тривогу професіоналів. Безпосередні й віддалені результати використання багатокомпонентних та інтермітуючих режимів у більшості випадків порівнянні з наслідками застосування схем «золотого стандарту», однак вартість останніх значно нижча.

Застосування агентів, що модифікують відгук пухлини, як правило, поліпшує безпосередні результати лікування (збільшується кількість позитивних

відповідей на проведену хемотерапію), але модифікатори не змінюють віддалені наслідки. Часте використання препаратів, що модифікують відгук, підсилює токсичність хемотерапії за рахунок як потенціювання токсичних ефектів цитостатиків, так і насування власної токсичності модифікатора.

На особливу увагу заслуговує індивідуалізація лікування як метод підвищення його ефективності. В міру розвитку хемотерапії як науково-практичної дисципліни методичні підходи індивідуалізації терапії дещо змінювалися й доповнювалися, проте основним принципом вважалося дотерапевтичне прогнозування ефективності майбутнього лікування [3].

Сучасні досягнення в молекулярній біології, біотехнології, онкології в питаннях чутливості до протипухлинних препаратів обумовили особливу зацікавленість у непрямих методах оцінки чутливості, а саме в дослідженні молекулярних маркерів резистентності пухлини.

З резистентністю до протипухлинних препаратів у хворих на злоякісні новоутвори пов'язують проліферативну активність пухлини, її метастатичний потенціал, чутливість до різних типів центральної і локальної регуляції [4]. Відомо, що протипухлинні препарати найактивніше впливають на групу швидкопроліферуючих клітин, до яких належать і пухлинні. З проліферативною активністю новоутвору пов'язують експресію антигену Ki67, кількість клітин у S-фазі клітинного циклу. Іншу групу складають маркери, які характеризують особливості регулювання апоптозу пухлинних клітин (гени BAX, Bcl2, Bcl-xl, p53) [5–9].

Таким чином, численні аспекти медикаментозної резистентності вимагають визначення значної кількості маркерів у пухлинній тканині для прогнозування її чутливості до різних протипухлинних препаратів. З цією метою використовують прямі методи, які передбачають інкубацію пухлини з протипухлинними препаратами.

За 1999–2003 рр. у відділенні променевої терапії Інституту онкології було проліковано 33 жінки з місцевопоширеним раком грудної залози (РГЗ), яким проводили променево-хіміотерапію (ПХТ) та поліхемотерапію (ПХТ). Середній вік пацієнток становив $53,6 \pm 7,8$ року (31–73 р.). За критеріями TNM хворі розподілялися таким чином: стадію T2 діагностовано у $27,3 \pm 7,9$ % осіб, T3 — у $57,6 \pm 8,7$ %, T4 — у $24,3 \pm 6,3$ %; N1 — у $15,2 \pm 6,3$ %, N2 — у $84,8 \pm 6,3$ %; M0 — 100 %.

Перший курс ПХТ за схемою «модифікованої» САФ проводили перед початком ПТ: доксорубіцину гідрохлорид в дозі 30 мг/м^2 , циклофосфамід — 700 мг/м^2 , флуороурацил, $500\text{--}600 \text{ мг/м}^2$, поспідовно вводили внутрішньо в 1-й та 8-й дні. Через 2 доби після виконання контрольних інструментальних та лабораторних досліджень розпочинали ПТ. Повторний курс «модифікованої» САФ проводили після закінчення повного курсу ПТ (2 етапи). Сумарна осередкова доза на грудну залозу становила $60\text{--}64 \text{ Гр}$, на шляхи лімфовідтоку — $40\text{--}44 \text{ Гр}$.

Наступні курси ПХТ — від 3 до 6 — за такою ж схемою проводили кожні 4 тижні. Крім того, всім хворим призначали гормональну терапію. Жінки в менопаузі отримували антиестрогени (тамоксифен 20 мг на добу або тореміфен — 60 мг на добу). Хворим у пременопаузі проводили медикаментозну кастрацію андрогенами (омнадрен 1 мл внутрим'язово 1–2 рази на місяць) з подальшим, після пригнічення менструальної функції, призначенням антиестрогенів.

Методика визначення хемочутливості за інактивацією сульфгідрильних груп сироватки крові полягала в тому, що натще з вени хворої брали 15 мл крові, з якої отримували сироватку — тест-об'єкт для дослідження. Сироватку інкубували з розчинами протипухлинних препаратів різних груп, які можуть зв'язуватися з SH-групами, у розчинах: 1 мг дисплатину на 10 мл дистильованої води; 3 мг циклофосфаміду на 2 мл фізіологічного розчину; тіотефу 3 мг на 20 мл $0,9\%$ NaCl; 3 мг доксорубіцину на 5 мл $0,9\%$ NaCl; $0,9\%$ NaCl як контроль. Співвідношення сироватки крові — розчину протипухлинного препарату (або фізіологічного розчину в контролі) становило 5:1. Інкубацію проводили при температурі 37°C протягом однієї години. За 10 хв по її закінченні у пробу додавали метиловий спирт, потім трисбуфер і розчин реактиву Елмана на абсолютному спирті. Через 40 хв , проби центрифугували при 6000 об./хв протягом 7 хв та на спектрофотометрі СФ-26 на довжині хвилі 412 нм визначали екстинкцію. Відсоток інактивації SH-груп протипухлинними препаратами розраховували відносно контролю.

Суттєвих змін кровотоку в пухлині не спостерігали ні після першого курсу ПХТ, ні по закінченні першого етапу опромінювання. Разом з тим у зазначений термін (після ПХТ та першого етапу ПТ) майже в усіх хворих відзначали інструментально підтверджену виражену регресію аксілярних лімфатичних вузлів на $50\text{--}70\%$, що, можливо, доводить правильність даних експериментальних досліджень щодо високої чутливості метастатичних клонів до цитостатичного впливу. При проведенні УЗД перед другим етапом ПТ у третини хворих виявили зменшення кількості судинних пікселів у первинній пухлині, що свідчить про зменшення кровотоку, більшою мірою в лімфатичних вузлах. У $39,4 \pm 8,6\%$ пацієнток регресія первинного осередку більш ніж на 50% спостерігалася після ПХТ та повного курсу ПТ.

При оцінці зв'язку між чутливістю пухлини до цитостатичних препаратів і її відповіддю на хемопроменево-хіміотерапію (ХПТ) було встановлено, що кореляція між показниками чутливості за дисплатином і клінічним ефектом дорівнює $0,87$ для первинного осередку та $0,61$ для лімфатичних вузлів ($p < 0,05$), за доксорубіцином — $0,54$ та $0,48$ відповідно ($p < 0,01$) та за тіотефом — $0,67$ та $0,34$ ($p < 0,05$). Не виявлено позитивного кореляційного зв'язку між чутливістю до циклофосфану та клінічним ефектом — $0,19$ і $0,03$. При визначенні такого зв'язку між сумарною чутливістю до доксорубіцину та дисплатину,

встановленою за інактивациєю SH-груп сироватки крові, та регресією первинного осередку і лімфатичних вузлів, індекс кореляції становив 0,84 та 0,64, відповідно. Таким чином, більш виражена інактивациа SH-груп сироватки крові цитостатичними препаратами корелює з вираженішою відповіддю пухлини на цитостатичну терапію.

Був також отриманий помірний зворотний кореляційний зв'язок з початковим загальним вмістом SH-груп у сироватці крові (до лікування) та ступенем вираженості променевої реакції — коефіцієнт кореляції становив 0,61. Крім того, протягом лікування загальний вміст SH-груп у сироватці крові зменшувався на 20–40 %. Також слід зауважити, що у хворих з більш поширеними формами спостерігався нижчий загальний вміст SH-груп у сироватці до початку лікування, що теж було несприятливим фактором для подальшого перебігу недуги.

Треба зазначити, що у хворих із досить високою чутливістю до цитостатиків за даними інактивациі SH-груп сироватки крові збільшувалися частість і тяжкість лейкопеній, особливо при проведенні лікування з урахуванням чутливості до цитостатиків. Водночас саме у цих хворих спостерігався найбільш виражений клініко-інструментальний відгук пухлини на цитостатичну терапію. Це було особливо помітно при проведенні доплер-УЗД — вже після першого курсу ПХТ не тільки зменшувалися розміри пухлини, але й суттєво — кровотік (скорочувалася кількість судинних пікселів).

Таким чином, методика інактивациі сульфгідрильних груп сироватки крові цитостатиками дозволяє деякою мірою прогнозувати ефективність хемотерапії у хворих на РГЗ. Дослідження в цьому напрямку тривають.

Література

1. Fruehauf J.P., Bosanquet A.G. // *Principles and Practice of Oncology: PPO Updates*. — 1993. — Vol. 7, № 12. — P. 1–13.
2. Fruehauf J.P. & Manetta A. *Use of the extreme drug resistance assay to evaluate mechanisms of resistance in ovarian cancer: Taxol resistance and MDR-1 expression*. — 1994.
3. Kochli O.R., Sevin B.U., Haller U. (Eds.). *Chemosensitivity testing in gynecologic malignancies and breast cancer* // Farmington, CT: S. Karger, 1998. — P. 39–52.
4. Sjostrom J., Alfthan H., Joensuu H. et al. // *Scand. J. Clin. Lab. Inv.* — 2001. — Vol. 61, № 6. — P. 431–441.
5. Kaufmann M., Kubli F., Volm M. et al. // *Strahlenther.* — 1978. — Vol. 154, № 4. — P. 277–281.
6. Metzger R., Degtmann C.J., Hoerrlein S. et al. // *Toxicol.* — 2001. — Vol. 166, № 1–2. — P. 97–108.
7. Sjostrom J., Blomqvist C., Heikkila P. et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2000. — Vol. 6, № 8. — P. 3103–3110.
8. Amundson S.A., Myers T.G., Scudiero D. et al. // *Cancer Res.* — 2000. — Vol. 60, № 21. — P. 6101–6110.
9. Geisler S., Lonning P.E., Aas T. et al. // *Ibid.* — 2001. — Vol. 61, № 6. — P. 2505–2512.

О.І. Бутрім, Г.В. Цвігун, В.В. Цветкова,
В.В. Новопашенная, О.Я. Главацький
Головний військовий клінічний госпіталь
МОЗ України (Київ)

Променева терапія в комплексному лікуванні злоякісних гліальних пухлин головного мозку:

Стан та перспективи розвитку

Radiation therapy in complex treatment for malignant gliomas: State and prospects

Пухлини головного мозку складають від 6 до 8 % усіх новоутворів у людей, з них на гліальні припадає від 40 до 67 % усіх інтракраніальних пухлин; у 44 % спостережень це хворі віком 26–45 років [1]. Незважаючи на сучасні лікувальні заходи, середня тривалість їх життя не перевищує 5–10 міс. [2].

Лікування злоякісних гліальних пухлин головного мозку являє собою складний комплекс, що охоплює всі види впливу, які є в нейроонкології: оперативне втручання, променеву терапію (ПТ), хемотерапію [3, 4].

Методи ПТ при цих захворюваннях відрізняються великою варіабельністю. В наш час найприйнятнішими є три з них. Перший — це суворо локалізоване статичне опромінювання тільки самої пухлини з максимальним збереженням неушкодженої мозкової тканини, разова осередкова доза (РОД) 1,8–2,0 Гр, сумарна осередкова доза (СОД) 58–65 Гр. Підставою для впровадження такого методу опромінювання є можливість за допомогою сучасних засобів діагностичних досліджень (КТ, МРТ) виявити локальну зону пухлинного процесу. Локальний метод опромінювання припускає поліпшення якості життя хворих після комплексного лікування. За публікаціями різних авторів, тривалість життя хворих, які лікувалися із застосуванням локальної методики, 8,5 міс. при гліобластомах і 20,4 міс. при астроцитоммах [5, 6].

Друга методика — це статичне опромінювання великого об'єму головного мозку, як правило, з двох зустрічних полів. Підставою для застосування даного підходу в лікуванні є мета максимально опромінити всі тканини з урахуванням вірогідної біологічної поширеності пухлини в надії підвести правильну лікувальну дозу йонізуючого випромінювання в невиявлені осередки пухлинного росту. На першому етапі такої променевої терапії РОД становить 1,8–2,0 Гр, СОД — до 40 Гр. На другому етапі цього способу опромінювання поле зменшують, відступаючи від країв пухлини 2–3 см. За два етапи СОД доводять до 65–70 Гр. Тривалість життя хворих, яких лікували цим способом, 10,1–18,0 міс. [7, 8]. Третя методика — рухоме опромінювання пухлин головного мозку є природним продовженням способу застосування багатопольного опромінювання і включає в поле впливу йонізуючого випромінювання великий об'єм неураженої тканини головного мозку [1, 5].

Опроміювання великого об'єму тканин головного мозку, аби запобігти поширенню пухлини, не вирішило проблеми *prolongatio morbi*. Крім того, ці методи мають такі негативні моменти:

опроміювання великого об'єму мозку знижує толерантність його тканин до променевої дії;

порушується діяльність життєво важливих центрів мозку, які потрапляють у зону опромінення;

опроміювання на другому етапі меншого об'єму тканин головного мозку не охоплює весь перитуморозний набряк, у якому залишаються пухлинні клітини; в подальшому це призводить до розвитку рецидиву пухлини;

якість життя пацієнта поліпшується незначно.

Разом з тим, за функціональними ознаками та з допомогою тонких гістохімічних методів були доведені морфологічні зрушення в структурах мозку в відповідь на опромінення. Причому чим менший їх об'єм, тим вища толерантність головного мозку [5].

Ми впроваджуємо в практику принципово новий підхід — біологічне обґрунтування розмірів полів опромінювання за розмірами та напрямком перитуморозного набряку. За результатами проведених досліджень в останньому виявлено значну кількість пухлинних клітин [9]. Виходячи з цього рецидив (пролонгація) пухлини може бути із клітин, які містилися в перитуморозному набряку і не потрапили в поле опромінювання, отже не отримали повної лікувальної дози. Геометрія перитуморозного набряку часто варіабельна, асиметрична, відповідає характерові гістологічної структури пухлини, що дозволяє коригувати лікувальну дозу. Зважаючи на важливість підведення максимальної лікувальної дози на перитуморозний набряк, особливо цінним є МРТ-дослідження, при якому точніше визначаються межі набряку, порівняно з КТ. Так, за результатами МРТ у того ж самого хворого об'єму патологічного процесу в головному мозку більший, ніж встановлено при КТ-дослідженні [10].

Наступним етапом у підготовці хворих до гамма-терапії є пошук (за допомогою планувального пристрою) оптимальних умов опромінювання:

відтворення кількох варіантів геометричних параметрів полів опромінювання, визначення їх довжини, ширини та кутів нахилу джерела випромінювання;

визначення при кожному варіанті просторового розподілу об'єму й оптимальної дози передбачуваного опромінення патологічного осередку з максимальним збереженням здорових тканин, що оточують пухлину;

забезпечення розподілу припустимої сумарної дози опромінення залежно від радіочутливості анатомічних відділів головного мозку. При цьому РОД 1,8–2,0 Гр за розщепленою методикою: перший етап СОД 30 Гр, перерва 21 день, другий етап СОД 30 Гр. За два етапи СОД 60 Гр.

Запропоновану методику використовують у відділенні променевої терапії Головного військового клінічного госпіталю (ГВКГ) МОЗ України з 2000

року (авторські права запатентовано). Проліковано 42 хворих, з них із гліобластомами 21 (1-ша група), з астроцитомами II–III ст. злоякісності — 21 (2-га група). За період спостереження в 1-й групі померло 4 пацієнти, 2 після першого етапу ПТ були прооперовані (перехід неоперабельної стадії захворювання в операбельну), у 6 відзначено рецидив пухлини, з приводу чого 4 хворих отримували повторний курс ПТ з СОД 45–50 Гр, через 8–12 міс. після першого курсу лікування. Якість життя у 1-й групі зросла до 85–90 балів за шкалою Карновського. У 2-й групі всі вижили. Після першого етапу променевого лікування прооперовано 3 особи. Після першого курсу лікування у 4 випадках виникла необхідність у повторному курсі ПТ через 14–17 міс. Якість життя за шкалою Карновського 90–95 балів. Продовжується спостереження за 38 пацієнтами.

Переваги запропонованої методики:

опроміювання раціонального (зменшеного до розмірів перитуморозного набряку) об'єму тканини головного мозку призводить до підвищення толерантності останнього до опромінення;

опромінення тільки патологічно зміненої ділянки головного мозку не порушує діяльність його життєво важливих центрів;

опромінення пухлини з охопленням перитуморозного набряку забезпечує максимальне знищення патологічних клітин і значно зменшує ризик розвитку рецидиву пухлини;

якість життя хворих істотно поліпшується в зв'язку з усуненням подальшого розвитку пухлини й мінімальним впливом іонізуючого випромінювання на здорові структури головного мозку.

Одним із напрямків пошуку нових оптимальних методик променевої терапії злоякісних пухлин головного мозку є розщеплення денної дози опромінення [11, 12]. Автори використовують диференційований метод ПТ, залучаючи до опромінювання великі об'єми тканин головного мозку з гіперфракціонуванням дози при РОД до 1,2–1,5 Гр двічі на день, з інтервалом між фракціями 3–4 години, СОД становить 65–75 Гр. Розміри та кількість полів залежать від рівня злоякісності, локалізації пухлини та ступеня поширеності процесу. Разом з тим, автори зазначають, що застосування гіперфракціонування дози потребує подальшого клінічного вивчення.

Найперспективнішим, з нашого погляду, є комплексний метод лікування злоякісних пухлин головного мозку, коли після оперативного втручання перед ПТ паралельно чи після проведення повного курсу опромінювання застосовують хемотерапію [3–5, 7].

Впровадження нових протипухлинних препаратів, які у високій концентрації проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр, демонструє безперечний успіх сучасної хемотерапії. До таких препаратів належать темодал, мюстофоран, ломустин та інші. Темодал — новий цитостатичний алкілувальний препарат другого покоління, який належить до класу імідазотетразинів. Основним механізмом дії темодалу є метилювання

дизоксирибонуклеїнової кислоти, що забезпечує протипухлинний ушкоджувальний ефект [2].

В огляді публікацій 37-го з'їзду Американського товариства з клінічної онкології (ASCO) (Сан-Франциско, Каліфорнія, США, 12–15 травня 2001 р.) обґрунтована доцільність застосування темодалу при первинних пухлинах та метастазах у головний мозок. Поліпшення результатів лікування первинних пухлин і метастазів у головний мозок (ПТ і темодал) підтверджує І.В. Піддубна (2001 р.) та інші автори [12].

Так, із 42 хворих, які отримували у відділенні ПТ ГВКГ післяопераційний курс гамма-терапії на ложе видаленої пухлини, 5 пацієнтів паралельно приймали темодал і 11 — хемотерапію за схемою PCV (ломустин, вінкрестин, натулан). Всі, хто отримували хемотерапію, живі. Якість життя за шкалою Карновського 90–95 балів.

Незважаючи на різноманітність принципових підходів до методик опромінювання пухлин головного мозку, сучасний стан лікування цих захворювань, виправдовує як пошук нових методів ПТ, так і створення нових лікувальних комплексів.

Розроблений нами новий підхід при визначенні топографії та розмірів полів опромінювання злоякісних пухлин головного мозку за розмірами та конфігурацією перитуморозного набряку із застосуванням нових хемотерапевтичних препаратів, які проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр, на сьогоднішній день є найперспективнішим.

Література

1. Марченко С.В. // *Вопр. онкол.* — 1997. — Т. 3, № 6. — С. 610–612.
2. Темодал. Новый противоопухолевый препарат для лечения злокачественных глиом // 3-й съезд нейрохирургов России: Тез. докл. — СПб. — 2002. — Воен.-мед. академ. им. С.М. Кирова. — 28 с.
3. Розуменко В.Д., Главацький О.Я., Хмельницький Г.В. // *Онкол.* — 2000. — Т. 2, № 4. — С. 275–281.
4. Blomgren H. // *Acta Oncol.* — 1996. — Vol. 35. — Suppl. 7. — P. 16–21.
5. Бадмаев К.Н., Смирнов Р.В. Радионуклидная диагностика и лучевая терапия заболеваний нервной системы. — М.: Медицина, 1982. — 272 с.
6. Локшина А.М., Лясс Ф.М. Методика дистанционного облучения злокачественных опухолей головного мозга // *Опухоли головного мозга: Сб. науч. работ.* — М.: Медицина, 1975. — С. 226–232.
7. Рогайшине В.Н. Методика дистанционной лучевой терапии опухолей головного мозга: Метод. рекомендації. — Каунас, 1984. — 16 с.
8. Рогайшине В.Н. Лучевая терапия в комбинированном лечении опухолей головного мозга: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Обнинск, 1985.
9. Усатов С.А. Дослідження перифокальної зони гліом півкуль головного мозку з метою оптимізації їх лікування: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 2002. — 38 с.
10. Ten Haken R., Thorton A., Sandler H. et al. // *Radiother. Oncol.* — 1992. — Vol. 25. — P. 121–133.
11. Лазарь Д.А. Роль лучевой терапии при комбинированном лечении опухолей головного мозга // *Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л. Шупика.* — К., 2002. — Вып. 11. — Кн. 2. — С. 95–102.
12. Чеботарьова Т.И., Олійниченко П.И., Валевахина Т.Н., Колеров А.Г., Изчук В.П., Лазарь Д.А., Главацький А.Я. Комбинированное и лучевое лечение опухолей головного мозга нейроэпителиального происхождения // *Променева діагностика, променева терапія: Зб. наук. робіт Асоціації радіологів України.* — К., 1998. — Вып. 2. — С. 90.

А.В. Важенин, Н.В. Ваганов,
Е.С. Меньшикова

Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Радиационная онкология и ангиология» Южно-Уральского научного центра РАМН (Россия, Челябинск),

Челябинский областной онкологический диспансер,

Челябинская государственная медицинская академия

Системная лучевая терапия костных метастазов злокачественных опухолей Systemic radiation therapy of bone metastases of malignant tumors

Костная система является местом наиболее частой локализации отдаленных метастазов злокачественных опухолей. Установлено, что 30–70 % онкологических больных на момент установления диагноза имеют метастатическое поражение костной системы, что в дальнейшем приводит к развитию хронического болевого синдрома. Перспективы лечения данной патологии связаны с применением системной лучевой терапии радиоактивным изотопом стронция-89, который избирательно накапливается и удерживается в патологически измененной костной ткани. Данный метод лечения обеспечивает системное воздействие на множественные костные метастазы с целью достижения обезболивающего эффекта.

В ЧООД за 2002–2003 годы метастрон введен 44 больным. Результаты лечения прослежены у 27 пациентов с болевым синдромом и множественными метастатическими поражениями костей. Под наблюдением находилось 16 мужчин и 11 женщин. Основными локализациями первичной опухоли были: предстательная железа — 9 больных, грудная железа — 6, легкое — 4, мочевого пузыря — 3, почка — 3, первичный очаг не выявлен у 2 больных. Интенсивность болевого синдрома оценивалась по шкале вербальных оценок (ШВО): 26 пациентов страдали умеренно-сильной болью (2–3 балла по ШВО), у 1 отмечалась слабо-умеренная боль (1–2 балла по ШВО). Больные с умеренно-сильной болью получали наркотические анальгетики.

Наличие костных метастазов было подтверждено данными рентгенографии, остеосцинтиграфии, КТ и МРТ исследований.

Все больные получали специфическое противоопухолевое лечение, включающее локальное облучение пораженных участков, системную лучевую терапию с использованием метастрона. Раствор препарата вводили внутривенно, активность составляла 150 мкБк.

Обезболивающий эффект наступил в течение 5 дней у 6 больных; 5–15 дней у 8; 15–30 дней у 11; эффекта не было у 2 пациентов, из них 1 умер в течение первого месяца после введения препарата.

Уменьшение болевого синдрома отмечено у 5 больных, что выразилось в сокращении количества принимаемых наркотических анальгетиков или полном отказе от них с переходом на ненаркотические препараты, повышении физической активности. У 5 пациентов имело место купирование боли, отказ от обезболивающих препаратов. Больные наблюдались в сроки от 1 месяца до 1 года: 2 пациента — 3 месяца, 3—6 месяцев и 1—12 месяцев. В указанные сроки рецидива болевого синдрома не отмечено.

Таким образом, несмотря на наличие признаков генерализации и неблагоприятный прогноз заболевания, применение метастрона способствует улучшению качества жизни больных, уменьшению или отказу от приема наркотических анальгетиков и является методом выбора при паллиативном лечении множественных костных метастазов.

А.В. Важенин, З.З. Мунасилов,
Э.П. Магда, Г.В. Мокичев,
А.С. Доможирова, С.Н. Кирюшкин

Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Радиационная онкология и ангиология» Южно-Уральского научного центра РАМН (Россия, Челябинск),

Челябинский областной онкологический диспансер,

Челябинская государственная медицинская академия,

ВНИИТФ Федеральный ядерный центр (Россия, Снежинск)

Нейтронная терапия на Урале — результаты и перспективы Neutron therapy in the Urals: results and prospects

Использование нейтронной терапии в настоящее время получило поддержку в 28 специализированных центрах мира, из них три находятся в России (Обнинск, Томск, Снежинск). Уральский центр нейтронной терапии представляет собой реально работающее клиническое объединение, соответствующее современным требованиям к центрам такого рода и оснащенное уникальным оборудованием. Уральский центр нейтронной терапии — первый в России центр, открытый в практическом лечебном учреждении и действующий на конверсионной основе.

В состав Уральского центра нейтронной терапии входят Челябинский областной онкологический центр (Челябинск) и Федеральный ядерный центр — ВНИИТФ им. акад. Забабахина (Снежинск — Челябинск-70), находящиеся на расстоянии 95 км друг от друга.

Теоретическое обоснование проекта было проведено в 1992 г., а с 1993 г. начались работы по созданию оборудования для лечения злокачественных новообразований методом нейтронной терапии на базе генератора 14 МэВ нейтронов НГ-12И.

В 1995 г. завершены пусконаладочные работы, и в течение 1996—1997 гг. проведены исследования нейтронных полей и радиобиологические эксперименты. Последние работы проводились сотрудниками Уральского научно-практического центра радиационной медицины (г. Челябинск, Россия). По результатам этих работ в 1997 г. получено разрешение Секции № 21 Ученого совета при МЗ РФ («лучевая терапия») на клинические испытания.

В ходе подготовки к созданию этого уникального центра проведены значительные общестроительные работы по реконструкции и расширению производственных площадей, смонтирован единственный в России нейтронный генератор НГ-12, выделены помещения для медицинских нужд, выведен нейтронный пучок для медицинских целей, смонтированы лечебный стол и кресла для производства лечебных упаковок онкологических больных. Подготовлен для работы инженерный персонал, отработана система режимного пропуска больных и медицинских работников. Фотонно-нейтронная терапия применяется в нашей клинике с 1999 г. Курс сочетанной фотонно-нейтронной терапии начинается с этапа фотонного облучения в Челябинском областном онкологическом центре с использованием гамма-терапевтических аппаратов РОКУС-М, АГАТ-Р, медицинских линейных ускорителей электронов Philips SL-15 и SL-20. Нейтронная терапия присоединяется либо в конце I этапа расщепленного курса, либо после 10—14-дневного перерыва. Непосредственно для сеанса нейтронной терапии больные доставляются на территорию Федерального ядерного центра РФ. Этап нейтронного облучения проводится в режиме мультифракционирования с РОД 0,3 Гр 2 раза в день до СОД 2,4 Гр (по относительной биологической эффективности соответствует 14,6 изоГр гамма-излучения). Вклад нейтронного облучения в суммарную дозу фотонно-нейтронной терапии составляет, таким образом, 15—20%. Источником нейтронов с энергией 10—12 МэВ является генератор НГ-12. Поток нейтронов, равный $1,5 \times 10^{12}$ нейтр./сек, получали при бомбардировке тритиевой мишени и формировали составным коллиматором (45 см железа + 15 см борированного полиэтилена + 5 см железа). Расстояние от источника до облучаемой поверхности составляет 105 см. В качестве опорного метода нейтронных измерений используется метод нейтроноактивационных детекторов, а также дозиметры смешанного нейтронного и гамма-излучений ДКС-05М на основе малогабаритных ионизационных камер из полиэтилена и графита, методика твердотельных делительных конверторов и термолюминесцентные дозиметры (для гамма-излучения). Численные расчеты дозиметрических характеристик поля нейтронов генератора проводились методом Монте-Карло. Средняя энергия нейтронов в свободном пространстве равна 10,5 МэВ, доля гамма-излучения составляет 4—8%. Разработаны 2 лечебных места — в позиции пациента сидя и лежа. После окончания курса нейтрон-

ного облучения пациенты наблюдаются в Челябинском областном онкологическом центре.

С сентября 1999 г. к настоящему моменту в нашей клинике накоплен опыт лечения 312 пациентов с опухолями области головы, шеи, включая опухоли головного мозга. Всем пациентам проведено радикальное фотонно-нейтронное облучение. При оценке непосредственных клинических результатов выяснилось, что у 36,5% достигнута полная резорбция опухоли, частичная — у 35,5%, стабилизация процесса — у 28%. В результате проведенного сочетанного лучевого лечения у 73,4% добились полной ремиссии. У 6,4% больных выявлены ранние рецидивы, у 10,8% — неизлеченность процесса. В 15,7% случаев оценить эффект от лучевой терапии не удалось из-за неявки пациентов на контрольный осмотр. Все больные с неудовлетворительными результатами лечения имели местнораспространенный опухолевый процесс (III–IV стадии). Сроки наблюдения за пациентами составили от 2,5 лет до 2 мес. Результаты лечения аналогичных пациентов по традиционным методикам оказались в 1,5 раза хуже.

Таким образом, использование плотноионизирующих излучений, в частности, быстрых нейтронов является одним из перспективных путей дальнейшего повышения эффективности лечения злокачественных новообразований. Полученные результаты позволяют сделать выводы, что при лечении радиорезистентных рецидивных опухолей более оправдано использование сочетанной фотонно-нейтронной лучевой терапии, что свидетельствует о целесообразности продолжения работы в этом направлении. С сентября 2003 г. начата реконструкция нейтронного генератора с целью доведения мощности центра до 300 больных в год.

Л.М. Васько, В.М. Горбенко,
О.М. Астап'єва, В.П. Старенький

*Харківський обласний клінічний диспансер,
Українська медична стоматологічна академія
(Полтава),*

*Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України (Харків),
Харківський державний медичний університет*

Актуальні питання класифікування синоназального раку

Current issues of sinonasal cancer classification

Нині широко використовують декілька класифікацій синоназального раку (СНР). Спільними для них є критерії обмеження початкової стадії однією анатомічною ділянкою (окремий синус або порожнина), залучення суміжної порожнини, ротоглотки і параназальних тканин для проміжних стадій і, нарешті, включення тканин черепа та його основи, а також віддалених органів на пізніх стадіях. Удосконалення методів визначення стадій СНР за допомо-

гою комп'ютерної томографії (КТ) та ядерно-магнітного резонансу (ЯМР) дозволило останнім часом більш детально визначати місцеве поширення пухлини, що підвищило інформативність діагностики й ефективність лікування [1, 2].

У 1997 р. в новому виданні АІСС із визначення стадійності раку велику увагу приділили його раннім стадіям із включенням до зон інтересу важливих з погляду прогнозу СНР анатомічних ділянок: інфратемпоральної ямки, гортаноглотки, очної ямки і параназальних порожнин. Тут уперше була дана класифікація пухлин решітчастого синуса [3].

Дані про використання МРТ для діагностики СНР, накопичені протягом останніх років, дають підстави пропонувати її як провідну методику для вивчення анатомічних структур у ділянці первинної пухлини. У порівнянні з КТ вона має ряд переваг, наприклад, точніше визначення поширення СНР поза межами носоглотки, диференціацію бічних заглотових вузлів від первинної пухлини, чіткішу візуалізацію інвазії в череп і параназальні порожнини [4, 5]. Разом із тим у багатьох дослідників така роль МРТ, особливо в порівнянні з КТ, викликає ряд сумнівів. Для СНР це, головним чином, мала здатність методу відрізнити ранні стадії пухлини від осередків запалення, досить звичайних у цій анатомічній зоні, а також менша здатність виявляти кісткові деструкції, які, в свою чергу, мають велике значення для вибору адекватного лікування СНР [3, 6]. Практичне використання МРТ також ускладнює її висока вартість та відносна малодоступність її високопольного типу (1 Тл і більше). Отже, МРТ надають важливого значення у діагностиці СНР [4, 5, 7]. Втім ми знайшли тільки окремі роботи, присвячені використанню апаратів низького розрізнення (до 0,5 Тл), зокрема при поєднаному застосуванні з КТ.

Метою нашої роботи було вивчення клінічного значення змін класифікації первинного поширення СНР у редакції АІСС 1997 р., а також можливостей МРТ низького розрізнення (0,12 Тл) для визначення стадії захворювання.

Ми проаналізували клінічні дані 47 пацієнтів з уперше виявленим СНР (35 чол. і 12 жін.) віком 21–82 р. (у середньому $48 \pm 4,3$ року), яких лікували в Полтавському і Харківському обласних диспансерах та Інституті медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України за останні 10 років. Гістологічно у більшості пацієнтів був недиференційований (38,3 %) або плоскоклітинний незроговілий рак (59,6 %), а також 1 випадок естезіонейробластоми. Крім загальноклінічного обстеження, пацієнтам виконували КТ і МРТ дослідження. В першому випадку зображення були отримані на апараті СТ МАХ General Electrics (США) за стандартною методикою [4], в другому використовували МРТ-томограф «Образ-1» (Росія) та 6 досліджень було проведено на апараті Philips Gyroscan-«спіраль» з використанням котушки діаметром 30 см, яка охоплює ділянку від лобних пазух до рівня С₂. Товщина зрізу складала

16 мм. У 6 пацієнтів за показаннями було виконано контрастування утвору внутрішнім введенням гадолінію за відповідною методикою [5, 6]. Кожен випадок оцінювався за місцем розташування пухлини в межах синуса або порожнини носа, а також її екстраназальним поширенням. Поширення вважали наявним у випадках реєстрування подібного за структурою з первинною пухлиною патологічного сигналу, який безпосередньо розповсюджувався на зону інтересу. На КТ додатково визначали ознаки локальної кісткової деструкції. Стадію СНР визначали відповідно до четвертого (1977 р.) і п'ятого (1997 р.) видань класифікації АЖС. Враховували визначення ступеня за допомогою інших класифікацій. З метою порівняння переважних напрямів інвазії СНР залежно від первинного розташування проаналізовано поширення пухлини за межі анатомічної зони розташування з використанням поділу екстрапросторів на 10 анатомічних ділянок.

Для параназальних синусів існує багато класифікацій ступенів їх пухлинного ураження. Але детально вони розроблені тільки для двох локалізацій. Вважається, що тільки так звана схема університету Флориди придатна і для верхньощелепної, і для решітчастої порожнини [8, 9]. Відповідно до неї пухлина Т1 обмежена одиничною локалізацією — стінкою чи носовою порожниною; Т2 уражує прилеглий до стінки носа синус (чи навпаки), орбіту, піднебіння, носоглотку, а Т3 — це поширення на основу черепа або його порожнину. Найчастіше таку схему застосовують у хірургічній практиці [10]. Класифікація пухлин за схемою ВООЗ основана на гістологічній диференціації пухлини. Так, до I типу СНР належить плоскоклітинний ороговий рак, який часто трапляється у верхніх відділах травного тракту. До II типу відносять незроговілу епідермоїдну карциному, а III тип складають недиференційовані карциноми назофарингеального типу. Сьогодні дана класифікація зберегла значення для узагальнення захворюваності й прогнозування результатів лікування на організаційному рівні [1, 6].

У всіх 47 пацієнтів на МРТ-зображеннях спостерігався гомогенний проміжний сигнал на Т1-зваженому зображенні, за щільністю подібний до м'язового; його помірне підвищення було зареєстровано після введення контрастного препарату. Всі пухлини, незалежно від локалізації і гістологічної приналежності, мали тенденцію до низького проміжного сигналу на Т2-зважених зображеннях. Розмір пухлин коливався від 5 мм до 7,5 см у діаметрі (у середньому — $2,6 \pm 0,5$ см). Розподіл стадій за TNM залежно від редакції класифікації АЖС наведено в табл. 1.

Інфратемпоральна ямка була найчастішою зоною ураження СНР при поширенні пухлини за межі носоглотки (89 %). При цьому її двобічне ураження ми спостерігали в кожного другого пацієнта даної групи (42 %). Проникнення пухлини в підшкірну клітковину було в 17 % випадків, у тому числі в фарингобазиллярні фасції (13 %) і передхребтові м'язи

(7 %). Проникнення СНР в основу черепа спостерігалось вірогідно частіше, ніж у гортаноглотку (29 з 47 проти 8, $p < 0,01$). У 5 з 29 пацієнтів (16 %), поширення в основу черепа було обмежене тільки одним виявленим локусом, а максимальна кількість таких ознак з явною деструкцією відзначалась в 11 пацієнтів (37,9 %).

Основним методом лікування СНР є променева терапія (ПТ). Однак при контрольних дослідженнях пацієнтів після її проведення використання методів променевої діагностики дуже утруднене; також відзначається зниження інформативності біопсії рецидиву пухлини, що ускладнює оцінку поширення рецидивного раку. При цьому точні межі кожної стінки синопназальної ділянки для пухлини великого розміру чітко не відзначені. Визнано, що КТ забезпечує в цих умовах підтвердження рецидивування, особливо при його глибокому поширенні (поза носоглоткою), що дозволяє точніше планувати ПТ та визначати розміри пухлини, уточнює прогноз і поліпшує клінічне ведення пацієнта.

Таким чином, за даними наших досліджень, ми визначили стадії СНР в обстежених пацієнтів.

Стадія Т1: пухлина, обмежена слизовою

Стадія Т1 в обстежених пацієнтів не була виявлена. Поряд із цим, за даними літератури, її діагностують приблизно в 21 % випадків первинних пацієнтів. Це, на нашу думку, прямо відображає технічні можливості МРТ окреслювати малі анатомічні структури [11, 12].

Стадія Т2: початкова інвазія пухлини в кістку

Незважаючи на високу частоту екстраназального поширення новоутвору, тільки в 6,4 % обстежених пухлина відповідала стадії Т2. Це відбиває схильність пухлини до швидкого проникнення в основу черепа, що обмежує використання місцевих форм терапії — брахітерапії або первинного оперативного лікування — цього виду пухлин (рис. 1). У пацієнтів із новоутвором Т2 вона була пов'язана з великою кількістю одночасно залучених у процес зон інтересу. Практично в усіх випадках пухлинна тканина була великих розмірів, у ряді випадків поширювалась у носову порожнину і/або під шкіру.

Носова порожнина через неспроможність анатомічних бар'єрів була включена в пухлинний процес приблизно в половині всіх пацієнтів (рис. 1). Більшість випадків фіксації такого поширення була обумовлена пухлиною, яка тільки перетинає своєю масою отвір верхньощелепного каналу. Слід відзначити, що МРТ була корисною для диференціації пухлини в носовій порожнині від зміщеної носової раковини або перегородки носа. У третини пацієнтів з пухлиною в носовій порожнині — як первинною, так і тією, що проростає із синуса, спостерігалось включення в процес і крилопіднебінної ямки.

Стадія Т3: пухлина проникає крізь кісткові структури і/або заповнює сусідні порожнини

Стадія Т3 найчастіше спостерігається при первинній діагностиці СНР (серед обстежених нами



Рис. 1. — Схема стадій ступенів поширення СНР за класифікацією АЖСС 1997 р.: 1 — пухлина Т1, обмежена слизовою верхньощелепного синуса; 2 — пухлина Т3а, яка проросла стінку синуса й увійшла в порожнину носа; 3 — пухлина Т3, поширена в підшкірно-жировий простір над шкірою щоки; 4 — пухлина Т4, поширена на ротоглотку

пацієнтів — 53,3 % випадків) [2, 10]. У літературі вміщені дані, що при такому ступені розвитку пухлинного процесу відзначається тенденція швидкого поширення СНР у верхні параназальні пазухи або в основу черепа. Вважається, що цьому напрямку інвазії сприяє відсутність тут м'язів або фасцій, які могли б відігравати роль біологічного бар'єра. З одного боку, в деяких пацієнтів із Т3 були окремі ознаки інвазії з явищами незначних локусів кісткової деструкції (у 16 % хворих), а з іншого — випадки масивних проростань із заповненням пухлинною тканиною клиноподібного синуса. У цих випадках на підставі даних МРТ нам не вдалося оцінити роль периневрального шляху в поширенні пухлини. Дана проблема нині активно обговорюється у літературі [4, 11].

Інвазія пухлин, що виходять із верхньощелепного синуса, відрізнялася при цьому ступені Т у більшості випадків включенням носової порожнини і парафарингеальних клітинних просторів (тип 4 на рис. 1). При цій стадії були виявлені численні осередки кісткових деструкцій, які досить чітко визначаються на КТ. Крім того, поширення пухлини в решітчасту порожнину було своєрідним маркером, що має важливе значення в плануванні ПТ у питанні адекватного покриття цієї зони дозою. У декількох випадках виникла необхідність включити в поле опромінення частини очної ямки. Саме в цих хворих (5 пацієнтів) у післяпроменевої період розвинулися кератити, які вимагають спеціальної терапії впродовж періодів різної тривалості.

Стадія Т4: пухлина з поширенням на клиноподібну пазуху, в основу черепа, носоглотку або очну ямку

Стадія Т4 була діагностована нами в 40,5 % пацієнтів, що значно перевищує рівень її виявлення іншими дослідниками — 16–31,2 % [4, 6, 13].

Внутрічерепна інвазія пухлини незначно відрізнялася від Т3 за об'ємом. Однак поширення в цьому напрямку, за даними літератури, має дуже несприятливий прогноз [13]. Поширення СНР цього ступеня, як правило, залучало в процес кавернозну порожнину (близько чверті пацієнтів даної групи), тоді як поширення в порожнину черепа спостерігалось тільки в одного хворого. При цьому можна висловити припущення, що прогресування вздовж сонної артерії було одним із маршрутів поширення пухлини в кавернозну порожнину. В сучасних публікаціях описуються й інші маршрути такої прогресії: пряме поширення через клиноподібну кістку і залучення через овальний отвір. При цьому СНР може далі поширюватися через верхній орбітальний шов на очну ямку [2, 9, 13].

Порівняння визначених нами стадій СНР за різними варіантами класифікації АЖСС (табл. 1) продемонструвало деяке зниження ступеня визначених варіантів Т3 (трактування зі зменшенням тяжкості визначеної стадії), що не було вірогідним у нашій вибірці. Подальша робота в цьому напрямку продемонструватиме зручність даного підходу, призначеного для використання променевими терапевтами. Ймовірно, що далі така методика буде доповнена, зокрема для клиноподібної пазухи й основи черепа. Втім, такі підходи — в перспективі технічного оснащення медичної галузі для ПТ, і для діагностики СНР.

Таблиця 1 — Стадії обстежених пухлин згідно з American Joint Committee on Cancer (АЖСС)

АЖСС, 1984 р.				АЖСС, 1997 р.			
Класиф.	п	стадія	%	Класиф.	п	стадія	%
T2 N0M0	2	2	4,3	T2 N0M0	2	2	4,3
T2 N1 M0	1	3	2,1	—	—	—	—
T3 N0M0	16	3	34	T3 N0M0	13	3	27,7
T3 Nx M1	2	4	4,3	T3 Nx M1	2	4C	4,3
T3 N1 M1	1	4	2,1	T3 N1 M1	1	4C	2,1
T3 N2 M1	2	4	4,3	T3 N2 M1	2	4C	4,3
—	—	—	—	T3 N2a M1	1	4C	2,1
T4 N1 M0	2	4	4,3	T4 N1 M0	2	4A	4,3
T4 N0M0	13	4	27,7	T4 N0M0	13	4A	27,7
T4 N1 M1	4	4	8,5	T4 N1 M1	4	4C	8,5
T3 N2 M0	2	4	4,3	T3 N2 M0	2	4B	4,3
T3 N3 M0	2	4	4,3	T3 N3 M0	2	4B	4,3
—	—	—	—	T3 N0 M0*	2	3	4,3
—	—	—	—	T2 N1 M0*	1	3	2,1
Разом	47		100		47		100

Примітка: * — рак, локалізований у решітчастій порожнині.

На завершення слід підкреслити, що визначене за допомогою КТ і МРТ поширення СНР досить чітко відбиває класифікація АЖСС, що важливо як для адекватного добору лікування, так і прогнозування результату захворювання. Кожна індивідуальна ознака поширення пухлини мала прогностичне значення

в процесі визначення стадії СНР. Щоб одержати повну інформацію, належить поєднувати КТ і МРТ.

Література

1. Teo P., Yu P., Lee W.Y., Leung S.F. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1996. — Vol. 36. — P. 291–304.
2. Sham J.S.T., Choy D. // *Head Neck.* — 1991. — Vol. 13. — P. 298–310.
3. Beahrs O.H., Henson D.E., Hutter R.V.P., Kennedy B.J. *Manual for staging of cancer (4th ed).* — Philadelphia: J.B. Lippincott, 1997. — 220 p.
4. Chong V.F., Fan Y.F., Khoo B.K. // *JCAT.* — 1996. — Vol. 20. — P. 563–569.
5. Chong V.F., Fan Y.F. // *Clin. Radiol.* — 1996. — Vol. 51. — P. 625–631.
6. Ng S., Chang T.C., Ko S.F. et al. // *Neuroradiol.* — 1997. — Vol. 39. — P. 741–746.
7. Pitkaranta A., Markkola A., Malmberg H. // *Rhinol.* — 2001. — Vol. 39, № 2. — P. 107–108.
8. Civantos F.J., Yoskovitch A., Casiano R.R. // *Am. J. Otolaryngol.* — 2001. — Vol. 22, № 2. — P. 100–106.
9. Bakheet S.M., Hammami M.M., Powe J., Larsson S. // *Endocr. Pract.* — 2000. — Vol. 6, № 1. — P. 37–41.
10. Bulsara K.R., Fukushima T., Friedman A.H. // *Strahlenther Onkol.* — 2003. — Vol. 179, № 5. — P. 345–351.
11. Chong V.F., Fan Y.F., Toh K.H. et al. // *Austral. Radiol.* — 1995. — Vol. 39. — P. 2–9.
12. Mukherji S.K., Holliday R.A. *Pharynx* // In: Som P.M., Curtin H.D. *Head and neck imaging.* — St Louis: Mosby, 1996. — P. 443–447.
13. Chua D.T., Sham J.S., Kwong D.L. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1997. — Vol. 39. — P. 711–719.

Л.О. Гайсенюк, С.А. Аміразян,
Ю.А. Толкачов, Г.В. Кулініч,
А.С. Роздільська

*Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України (Харків),
Харківський державний медичний університет*

Стан кардіальної системи в онкологічних хворих у віддалений термін після променевого та комплексного лікування The state of cardiac system in cancer patients at long terms after radiation and complex treatment

Променева терапія (ПТ) посідає провідне місце в комплексному лікуванні онкологічних хворих. Протягом останніх років спостерігається зростання кількості пацієнтів онкологічного профілю із терміном виживання 5 і більше років після радикального лікування, що зумовлено значною мірою застосуванням інтенсивних режимів опромінювання. Це, в свою чергу, призвело до збільшення кількості променевих ушкоджень (як ранніх, так і пізніх) різних органів і систем у таких хворих [1, 2].

Розвиток пізніх променевих ушкоджень негативно впливає на якість життя пацієнтів, які видужали від онкологічного захворювання, нерідко призводить до їх інвалідизації [3]. Хоч існує чимало клінічних і експериментальних робіт, присвячених вивченню наслідків дії йонізуючої радіації на організм людини, досі не розв'язано проблему своєчасної діагностики та лікування даної категорії хворих [4].

Незважаючи на заходи з екранування серця, його значний об'єм отримує дози, домірні з тими, що підводять до пухлини. У значної кількості хворих на рак грудної залози (РГЗ), та меншою мірою на лімфопроліферативні захворювання, встигають розвинути пізні променеві ускладнення, які скорочують функціональні резерви серця та судин. При ПТ, коли близько 50 % об'єму серця зазнають опромінення і доза на цей орган сягає 20,5 Гр, відзначається зниження систолічного та пульсового артеріального тиску, ударного об'єму, скоротливої здатності міокарда, тахікардія [4, 5].

Крім прямого ураження серцевого м'яза з подальшим фіброзним заміщенням кардіоміоцитів, від опромінення можуть потерпати коронарні артерії та перикард, не виключений розвиток міокардіодистрофії. У віддалені терміни після лікування зростає частість неспецифічної ЕКГ-патології, що може бути пов'язано не тільки зі шкідливою дією опромінювання, але й хемотерапією, прогресуванням супутньої кардіальної патології [6].

У зв'язку з цим розробка нових засобів профілактики та лікування пізніх ускладнень ПТ набуває особливої наукової та практичної значущості.

Об'єктом дослідження були 45 пацієнтів з онкологічною патологією грудної залози та лімфогранулематозом (ЛГМ). У 25 з обстежених (віком 37–63 роки) діагностовано РГЗ; у 20 (віком 25–64 роки) — ЛГМ. Обстеження пацієнтів проводили в терміни від 4 до 37 місяців після завершення лікування.

У поглибленому терапевтичному дослідженні були використані клінічні, лабораторні та інструментальні методи, воно охоплювало ретельне вивчення стану серцево-судинної системи шляхом аналізу скарг пацієнтів, проведення детального об'єктивного обстеження з урахуванням результатів об'єктивних та інструментальних методів досліджень: ЕКГ, моніторинг ЕКГ за Холтером, ТРГ. Дані щодо дозового навантаження хворих під час ПТ запозичено з Карт променевої терапії, що є частиною історії хвороби.

При лікуванні РГЗ II та III стадій ПТ застосовували в плані перед- та післяопераційного опромінювання. Передопераційне опромінювання пухлини грудної залози, надключичних, пахвових та парастернальних лімфовузлів проводили за двома існуючими методиками дрібного та крупного фракціонування. При дрібному фракціонуванні разові дози склали 2 Гр, сумарні на пухлину та регіонарні лімфовузли — відповідно 40 та 45 Гр. Лікування тривало 30–33 дні.

Методика крупного фракціонування передбачала опромінення пухлини та регіонарних пахвових лімфовузлів разовими дозами 5 Гр та сумарними — 25 Гр на пухлину, на лімфовузли відповідно 4 та 20 Гр. Тривалість лікування — 5 днів.

Післяопераційне опромінювання проводили методом дрібного фракціонування на парастернальні, над- та підключичні лімфовузли на боці ураження. Режим

фракціонування складав 2 Гр 5 разів на тиждень до сумарної осередкової дози (СОД) 40–45 Гр.

Хворим на ЛГМ ПТ, програма якої передбачала опромінювання уражених та субклінічних зон, проводили після 2–4 курсів хемотерапії. Опромінювали медіастиральні, над- та підключичні, пахвові лімфовузли в режимі класичного дрібного фракціонування, СОД складала 40 Гр. Після закінчення ПТ проводили хемотерапію — 6 курсів.

Результати статистично обробляли за допомогою методів непараметричної статистики (Хі-квадрат) з використанням пакета прикладних програм Statistica.

У групу спостереження входили пацієнти з наявністю факторів ризику кардіальних ускладнень, до яких було віднесено: кардіальну патологію в анамнезі, епізоди порушення ритму, цукровий діабет, ожиріння, вік понад 45 років. Саме у пацієнтів цієї групи можна було очікувати негативну динаміку параметрів, що вивчалися після променевої та хемотерапії. У табл. 1 наведені дані щодо семіотики кардіальних скарг осіб цієї групи.

Таблиця 1 — Семіотика кардіальних скарг у обстежених (n = 45)

Суб'єктивна симптоматика	Після лікування		У віддалений період	
	абс.	%	абс.	%
Болі в ділянці серця	42	95,5	37	82,2
Відчуття перебоїв у роботі серця	29	65,0	25	55,6
Серцебиття	42	95,5	34	75,5
Задишка при фізичному навантаженні	32	70,5	30	66,6
Набряки на нижніх кінцівках	13	28,9	14	31,1
Загальна слабкість	32	71,1	27	60,0

Аналіз наведених вище даних свідчить про відсутність статистично ймовірних змін параметрів, що вивчали. Семіотика кардіальних скарг за період спостереження істотно не відрізнялася.

Перикардіальні зміни після протипухлинного лікування і протягом двох років спостереження не виявилися в жодному випадку. Це можна пов'язати з тим, що лише 1/3 серцевої тіні була включена в ефективний дозовий розподіл. Доза, яка за фракцію припадала на передні відділи серця, становила від 1,5 до 2,0 Гр за сеанс, середня доза — 1,75 Гр. Загальна доза коливалася між 30 і 42 Гр, середня дорівнювала 37,5 Гр.

За даними нашого дослідження не було зареєстровано епізодів фатальної ішемії, раптової смерті, вкрай тяжких ступенів недостатності кровообігу, тяжкого клапанного склерозу та перикардіального фіброзу в пацієнтів.

Варто зазначити, що склероз клапанів розглядається деякими дослідниками як найпоширеніше ускладнення ПТ, коли клапанний апарат серця потрапляє в опромінювану ділянку. За результатами нашого спостереження, склерозування клапанів, яке можна

було б визначити за допомогою фізикальних даних, було відсутнім. Зміни клапанного апарата, визначені в кількох пацієнтів (6 випадків — 13,3 %), радше були результатом прогресування атеросклерозу та ішемічної хвороби серця (ІХС), притаманних особам похилого віку, а не результатом впливу йонізуючого випромінювання.

Слід зазначити, що у 15–20 % пацієнтів із найвагомішими факторами серцево-судинного ризику, за даними клінічного огляду та функціональних методів дослідження (ЕКГ, УЗД), встановлено погіршення стану протягом усього терміну спостереження. В 1 випадку в хворій на РГЗ через шість місяців після комплексного лікування розвинувся гострий інфаркт міокарда.

Зважаючи на те, що значна частина пацієнтів лікувалася за комбінованою методикою, тобто до програми лікування входила хемотерапія, ми розцінювали поліхемотерапію (ПХТ) як ще один фактор ризику можливих відхилень у стані серцево-судинної системи.

Відомо, що досі не відзначено вираженого негативного впливу на серцево-судинну систему кардіотоксичних хемопрепаратів, які входять до схем ПХТ при ЛГМ. Це пов'язують, насамперед, із тим, що високі кумулятивні дози антрациклінів (адриаміцин, адриабластин, доксорубіцин) при стандартних режимах лікування не досягаються. У даному дослідженні в хворих, які отримували, наприклад, доксорубіцин, його загальна доза не перевищувала 200–300 мг.

Загальна семіотика кардіальних ускладнень в обстежених наведена у табл. 2.

Таблиця 2 — Семіотика кардіальних ускладнень у хворих у віддалений термін після променевої терапії (n = 45)

Суб'єктивна та об'єктивна симптоматика	Після лікування			
	відразу		через 4–24 місяці	
	абс.	%	абс.	%
Набряки на нижніх кінцівках	13	28,9	14	31,1
Тахікардія	21	46,6	20	44,4
Тахіпное у спокої та при фізичному навантаженні	32	70,5	30	66,6
Зниження толерантності до фізичного навантаження	42	95,5	22	48,9
ЕКГ-ознаки ішемії	33	69,5	27	60,0
Порушення ритму та провідності	21	46,6	14	31,1

При динамічному ЕКГ-обстеженні в групі спостереження лише у 8 (17,7 %) пацієнтів не виявлено відхилень. Інші демонстрували різноманітні електрофізіологічні ознаки: часткову блокаду правої ніжки, міокарда лівого шлуночка, ознаки його гіпертрофії на фоні артеріальної гіпертензії, вентрикулярну екstrasistolію, синусову тахікардію, атріовентрикулярну блокаду I ступеня, ектопічний передсердний ритм, блокаду лівої ніжки пучка Гіса, неспецифічні зміни процесів реполяризації.

Найбільш розповсюджені зміни ЕКГ на початку лікування та у віддалений період наведені в табл. 3. Для кращого розуміння дані подано в порівнянні із загальною групою хворих, які проходили обстеження на попередньому етапі.

Таблиця 3 — Розповсюдженість змін ЕКГ у хворих на рак грудної залози після комбінованого лікування та у віддалений період

Ознака	Комбіноване лікування (n = 75)*		Віддалений період (n = 45)	
	абс.	%	абс.	%
Зміни зубця Q	1	1,3	3	6,7
Гіпертрофія лівого шлуночка	24	32,0	38	84,4
Депресія зубця Т	5	6,7	15	33,3
Синусова тахікардія	13	17,3	34	75,5
Синусова брадикардія	34	45,3	5	11,1
Синусова аритмія	-	-	4	8,9
Блокада ніжок пучка Гіса	8	10,7	23	51,1
Суправентрикулярна екстрасистолія	7	9,3	9	20,0
Шлуночкова екстрасистолія I-II класу	8	10,7	7	15,5
Миготлива аритмія	1	13,3	4	8,9

Примітка. * — дані загальної групи, отримані до розподілення хворих на загальну та кардіальну групи перед початком лікування.

Гіпертрофію лівого шлуночка визначали ехокардіографічно і/або рентгенологічно, найчастіше вона була наслідком артеріальної гіпертензії. Ехокардіографічне збільшення товщини стінки міокарда лівого шлуночка понад 10–11 мм завжди знаходило підтвердження на ЕКГ, де проявлялося класичними ознаками: $R1 - S3$, $R6 > R5 > R4$.

Загалом у 90 % пацієнтів відзначено зниження вольтажу ЕКГ (сумарна амплітуда зубців R по завершенні та через 4–24 місяці після лікування становила 51,4 і 56,5 мм відповідно; вольтаж зубця Т становив 13,5 та 11,5 мм відповідно, що, з нашого погляду, відбиває більшу значущість динаміки зубця Т як діагностичного критерію стану серцевого м'яза та ступеня його дисфункції).

Одним з найінформативніших методів обстеження на сучасному етапі є моніторування ЕКГ за Холтером, яке дозволяє чітко візуалізувати відхилення у стані серцево-судинної системи. За допомогою системи Холтерівського моніторування CardioSens (Україна) було проведено дослідження функціонального стану серцево-судинної системи з комп'ютерним аналізом показників добової ЕКГ у групі хворих, які з приводу ЛГМ отримали хемопроменеву терапію за радикальною програмою. На дослідження направляли хворих із високим ризиком кардіальних ускладнень, у першу чергу порушень ритму та провідності.

Було обстежено 10 (22,2 %) осіб, віком 45–63 років. Термін після опромінювання становив 1–3 роки. Більшість пацієнтів висували скарги на

відчуття слабості, задишку, серцебиття. У всіх хворих досліджено в період ремісії основного захворювання.

При аналізі добової ЕКГ денна ЧСС становила $91,4 \pm 11,54$ уд./хв, нічна — $75,8 \pm 11,64$ уд./хв. У переважній більшості обстежених не зареєстровано ектопічних порушень ритму, однак у 1 хворої віком 63 роки із супутніми ІХС і гіпертонічною хворобою (ГХ) виявлено політопну екстрасистолічну, переважно шлуночкову, аритмію (близько 440 (0,39 %) шлуночкових і 60 (0,05 %) надшлуночкових екстрасистол). Слід зауважити, що практично в усіх випадках (9 пацієнтів) мали місце епізоди синусової тахікардії (від 2 до 74 на добу) з максимальною частотою ЧСС до 127 уд./хв.

При аналізі спектральних характеристик серцевого ритму в 40 % випадків (на фоні погіршення загального стану хворих) встановлено зниження загальної потужності спектру. В усій групі не зареєстровано значущих епізодів депресії, або елевації сегмента ST при дослідженні. Аналіз тривалості інтервалів QT протягом доби не виявив вірогідних відхилень від нормативних показників.

За допомогою тетраполярної реографії досліджували стан центральної гемодинаміки. У 38 (84 %) пацієнтів групи підвищеного кардіального ризику переважав гіпокінетичний тип гемодинаміки. Але відзначену динаміку, з нашого погляду, можна розглядати як захисну реакцію, оскільки збільшення ударного об'єму серця створює підвищене динамічне навантаження на міокард і може розцінюватися як маркер несприятливого прогнозу з боку стану серцево-судинної системи.

Зниження кардіальних параметрів у віддалений період після опромінювання абсолютно закономірне і пов'язане з ураженням капілярної стінки, що призводить до розвитку ішемії та міокардіальних фіброзів. Згідно з нашими спостереженнями, найбільш ранні зміни можуть розвинутиися через 4–6 місяців після опромінювання за умови, що в опроміненій об'єм потрапило не менше 50 % органа. Це має вирішальне значення при лікуванні патології, коли йдеться про опромінення органів середостіння. Ризик виникнення віддалених ефектів у разі використання в схемах ПХТ кардіотоксичних препаратів у даної категорії хворих може значно збільшуватися, що істотно знижує якість життя.

Найвагомішими маркерами прогресування серцево-судинної патології у віддалений термін після комплексного лікування є порушення ритму та провідності, чіткі ЕКГ-ознаки ішемії у вигляді порушень процесів реполяризації, зниження вольтажу або інверсія зубця Т.

Варто зазначити, що поширеність змін ЕКГ, яка корелює з прогресуванням серцево-судинної патології, вимагає призначення медикаментозного ліку-

вання, здатного безпосередньо поліпшити стан здоров'я та якість життя пацієнтів.

У даному спостереженні призначення медикаментозної «кардіальної» терапії потребували більше половини пацієнтів (28 осіб). Слід зауважити, що лише у 11 з них кардіальна терапія була спрямована на нормалізацію стану гемодинаміки в зв'язку з частими екстрасистолами і/або значним погіршенням ЕКГ, з чіткими ознаками ішемії того чи іншого відділу лівого шлуночка. Найширше застосування в практиці знаходили блокатори кальцієвих каналів, селективні бета-адреноблокатори, нітрати пролонгованої дії.

Ще одну групу склали пацієнти, які мали постійно приймати препарати кардіальної практики в зв'язку із супутньою патологією у вигляді артеріальної гіпертензії (АГ) і/або ІХС зі стабільним або повільно прогресуючим перебігом. У такому разі перевагу віддавали інгібіторам АПФ і їх поєднанню з блокаторами кальцієвих каналів та діуретиками.

За результатами спостереження до найвагоміших факторів серцево-судинного ризику нами було віднесено: дозу опромінення та об'єм опроміненого серцевого м'яза, високі кумулятивні дози кардіотоксичних хемопрепаратів, наявність супутньої патології — АГ, гіперхолестеринемії, цукрового діабету, ІХС із епізодами порушення ритму в анамнезі, ожиріння, а також недотримання медичних рекомендацій, призначень лікаря, самостійне збільшення фізичних навантажень та активності.

Підбиваючи підсумки, можна твердити, що навіть у групі пацієнтів з наявністю факторів кардіального ризику на віддаленому етапі після проведення комбінованого або комплексного лікування, коли дози кардіотоксичних препаратів не перевищують критичних, шанс розвитку кардіальних ускладнень вельми незначний. Проте їм потрібен постійний контроль стану серцево-судинної системи і тривалий прийом медикаментозних препаратів, спрямованих на нормалізацію виявлених відхилень.

Література

1. Dorr W., Hendry J.H. // *Radiother. and Oncol.* — 2001. — Vol. 561. — P. 223–231.
2. Horst Jung, Beck-Bornhold H.P., Svoboda V. et al. // *Ibid.* — Vol. 61. — P. 233–246.
3. Йонова Т.И., Новик А.А., Сухонос Ю.А. // *Онкол.* — 2000. — Т. 2, №1–2. — С. 25–28.
4. Москалев Ю.И. *Отдаленные последствия ионизирующих излучений.* — М.: Медицина, 1991. — 464 с.
5. Клеппер Л.Я. // *Мед. радиол. и радиац. безопасн.* — 1997. — Т. 41, №1. — С. 47–51.
6. Аміразян С.А., Роздільський С.І., Свиначенко А.В. // *УРЖ.* — 2000. — Т. VIII, вип. 3. — С. 319–320.

К. Гордієнко, Ю. Терницька, І. Гурина

Науково-діагностичний центр

«Здоров'я літніх людей»

АМН України (Київ)

Можливості спіральної комп'ютерної томографії у визначенні поширення колоректального раку

Capabilities of helical CT in diagnosis of colorectal cancer progress

Колоректальний рак (КРР) є одним із найчастіших онкологічних захворювань людини. У європейських країнах він посідає друге місце в структурі онкологічної патології дорослого населення (150 000 нових випадків щорічно); за даними збірника статистичних матеріалів Російської Федерації, він становить 10–12 % усіх пухлинних локалізацій [1, 2].

За останнє десятиріччя покращилися показники резектабельності та безпосередні результати лікування хворих на рак ободової кишки (РОК). Незважаючи на успіхи в лікуванні РОК, ця патологія посідає п'яте місце в структурі смертності від злоякісних новоутворів. Покращення результатів лікування пацієнтів із поширеним РОК пов'язують із використанням нео- та ад'ювантної хемотерапії, оскільки прогноз захворювання значною мірою залежить від стадії пухлинного процесу. Так, у пацієнтів із Т3–4 та з метастазами в регіонарні лімфатичні вузли існує великий ризик виникнення місцевих рецидивів та віддалених метастазів. За даними вітчизняних авторів (С.О. Шалімов, В.О. Кікоть), у пацієнтів із Т3–4N0M0 при застосуванні неоад'ювантної хемотерапії підвищується рівень трирічної виживаності на 13 % та п'ятирічної на — 5 % [3].

Таким чином, вибір тактики лікування прямо залежить від визначення поширення онкологічного процесу на доопераційному етапі.

Основними методами діагностики злоякісних новоутворів товстої кишки (ТК) до недавнього часу були рентгенологічне обстеження ТК (іригоскопія) та ендоскопічне обстеження (ФКС). Добре розроблені методологічні аспекти та семіотика захворювання зробили ці методи обстеження золотим стандартом у визначенні та диференційній діагностиці захворювань ТК. На жаль, вони не надають інформації про місцеве поширення процесу та віддалені метастази, що остаточно й визначає тактику лікування.

Метою нашої роботи було визначити можливості спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) для діагностування РОК та визначення стадії пухлинного процесу.

Нами було обстежено 10 пацієнтів віком 54–93 р. із підозрою на РОК, які перебували на лікуванні в Інституті онкології АМН України. Всім було проведено іригоскопію із подвійним контрастуванням та СКТ із попереднім контрастуванням ТК 1,5 %-вим урографіном із відстанню спіралі 10 мм із затримкою дихання. Спіральну комп'ютерну томографію прово-

Таблиця 1 — Результати візуалізації пухлинного процесу

Відділ ТК	Кількість пацієнтів	Діагностична ознака					
		без ознак	лімфатичні вузли	інфільтрація клітковини	проростання в суміжні органи	віддалені метастази	
						в легені	в печінку
Висхідний	4	1		3	—		
Поперечний	1	1		1	—		
Низхідний	1				—		1
Сигмоподібна	3		1	3	—		1
Пряма	1				—	1	1

дили в два етапи без підсилення та з внутрішнім введенням 40 мл нейонної контрастної речовини ультравіст.

Для обстеження застосовували апарати Sireskop фірми Siemens (Німеччина) та спіральні комп'ютерні томографи Somatom Ar Star та Somatom Plus 4 фірми Siemens (Німеччина).

Спіральну комп'ютерну томографію виконували після обов'язкового рентгенологічного та ендоскопічного обстеження пацієнтів, із морфологічною верифікацією діагнозу. Основним завданням було встановити довжину ймовірного місцевого поширення та

віддалених метастазів патологічного процесу. Обстеження проводили за стандартною методикою: на першому етапі сканування — КТ всієї черевної порожнини та малого таза, на другому — обраної зони інтересу з використанням внутрішнього підсилення. Контрастування кишечника робили за 12 год. до обстеження 1 л 1,5 %-ого розчину урографіну та 0,5 л безпосередньо перед обстеженням.

У нормі товщина кишкової стінки становить 5 мм, але складність анатомічної будови ТК (багатоплощинне розташування її відділів, наявний кишковий вміст) ускладнюють інтерпретацію зображень. При

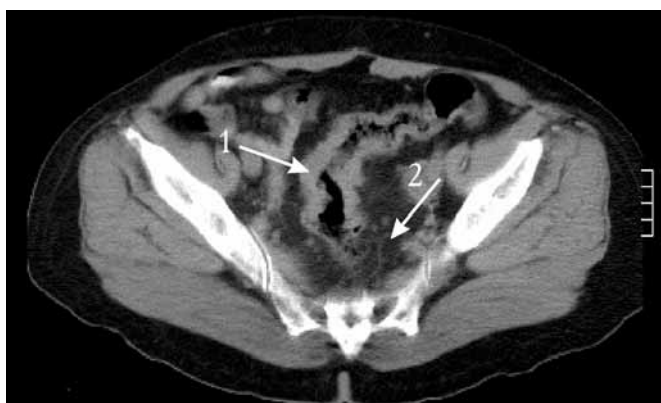


Рис. 1 — Пацієнт Ю., 50 р. Аксіальний зріз СКТ. Пухлина сигмоподібної кишки з поширенням на жирову клітковину: 1 — потовщення стінки сигмоподібної кишки, нерівний контур, звуження її просвіту; 2 — зниження прозорості жирової клітковини, наявність вузлових структур уздовж контуру

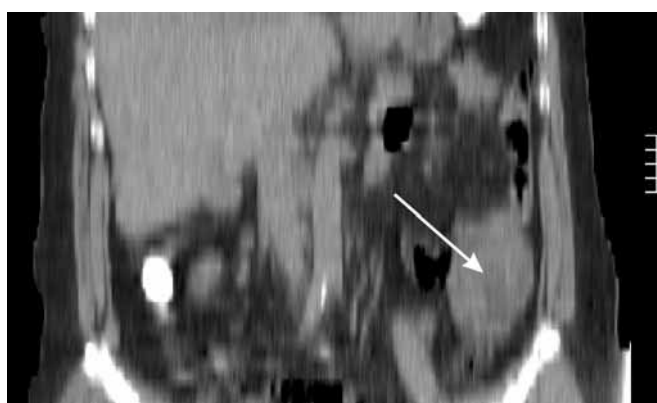


Рис. 2 — Пацієнт Б., 54 р. Захворювання низхідного відділу ободової кишки з її стенозуванням. Стрілкою вказано пухлинний вузол неоднорідної структури, який обтурує кишку

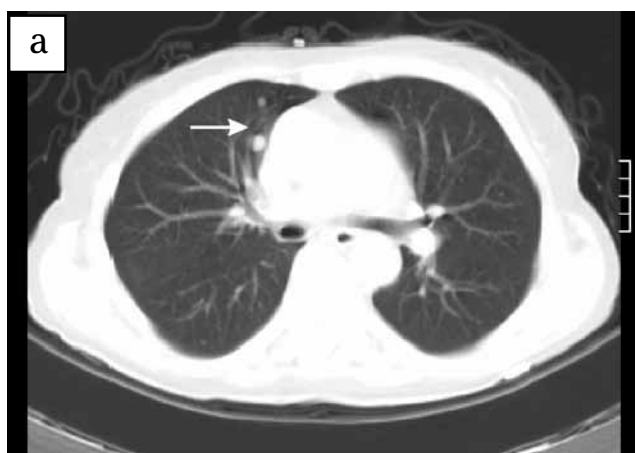


Рис. 3 — Пацієнт Щ., 63 р. СКТ легень та черевної порожнини: а — метастатичне ураження легень; б — печінки

обстеженні було візуалізовано пухлинний процес різної локалізації (табл. 1).

Відбиття пухлини ТК за допомогою СКТ залежить від локалізації новоутвору та характеру його росту. У випадку переважно дифузного інфільтруючого раку кишки відзначалося стовщення її стінки з нерівними контурами та циркулярним звуженням відповідної ділянки. Екзофітний рак усередині кишки характеризувався додатковими м'якотканинними новоутворами з нерівними контурами.

При дослідженні було виявлено, що пухлини в двох випадках мали неоднорідну структуру за рахунок зон некрозу, при внутрішньому підсилюванні спостерігалось підвищення коефіцієнта гетерогенності. Пухлини однорідної структури при підсилюванні накопичували контрастну речовину інтенсивно та гомогенно.

Ступінь поширення пухлинного процесу оцінювали згідно з Міжнародною класифікаційною системою TNM. Незначна товщина кишкової стінки унеможливає диференціювання її шарів і, відповідно, визначення стадії T1–T2. Принципово важливим для подальшого лікування та прогнозу перебігу захворювання було визначення проростання серозної оболонки (T3) кишки та суміжних органів (T4). Основним проявом поширення онкопроцесу на жирову клітковину навколо кишки було зменшення її прозорості та наявність лінійних структур, поширюваних від стінки кишки, або вузлових структур, розташованих поблизу патологічного осередку (рис. 1). Слід зважати також на топографічну анатомію відділів кишки, оскільки косий зріз може імітувати об'ємне збільшення стінки кишки. Іншою важливою ознакою було поширення пухлинного процесу до суміжних органів. У нашому дослідженні в двох випадках спостерігалось щільне прилягання пухлинного вузла до печінки, але відсутність змін структури печінки дозволила виключити можливість її інвазії.

Значною перевагою СКТ перед рентгенологічним та ендоскопічним обстеженнями була можливість оцінити довжину патологічного процесу у випадках значного стенозування кишки пухлинними масами, які не дозволяли в повному обсязі провести дослідження. При СКТ картину доповнювала інформація, отримана за допомогою мультипланарних реконструкцій зображення в ортогональних проекціях (рис. 2).

Основними ознаками ураження регіонарних лімфатичних вузлів вважали доступність їх візуалізації, збільшення розмірів, тенденцію до злиття в конгломерати.

Встановлення діагнозу за критерієм M при СКТ не викликало труднощів. У чотирьох випадках були визначені віддалені метастази в печінку (3 випадки) та легені (1) (рис. 3, 4). В одному випадку був зроблений псевдонегативний висновок при метастатичному ураженні печінки, коли осередки діаметром до 0,7 см були розцінені як гемангіоми.

Отже, СКТ можна вважати основним найновішим методом променевої діагностики, який дозволяє з

високою точністю (до 100 %) встановити діагноз і визначити поширення та стадію процесу, що остаточно визначає вибір тактики лікування пацієнтів із поширеним РОК.

Література

1. Портной Л.М. Современная лучевая диагностика в гастроэнтерологии и гастроэнтеронкологии. — М.: Видар, 2001.
2. Чисова В.И., Старинский В.В., Ременник Л.В. Злокачественные образования в Российской Федерации // Сб. статистич. матер. — М., 1995.
3. Шалімов С.О., Кікоть В.О., Євтушенко О.І. та ін. // Онкол. — 2003. — Т. 5, № 1.

Е.С. ГОТЬКО

Ужгородський Національний університет

Променева терапія раних стадій раку грудної залози в чоловіків Radiation therapy for early-stage breast cancer in men

Досі залишаються маловивченими багато аспектів раку чоловічої грудної залози. Цьому сприяло те, що інформація про це захворювання базується, здебільшого, на ретроспективному аналізі нечисленних груп. Зрозуміло, що проспективне вивчення цієї хвороби пов'язане з певними труднощами, головними з яких є великий відрізок часу, потрібний для набору достатньої для аналізу кількості пацієнтів, рідкісна зустрічальність цієї нозологічної форми, а також зміни в підходах у діагностиці та лікуванні, які відбуваються в процесі тривалого добору хворих для аналізу. Лікування ж чоловіків, які захворіли на рак грудної залози (РГЗ), проводили й проводять на підставі знань, отриманих упродовж лікування жінок із цією патологією.

Доцільність променевої терапії (ПТ) у чоловіків із РГЗ початкових стадій у літературі обговорюють досить інтенсивно. Деякі автори [1–5] застосовують її у 5–20 % хворих, інші [6–14] розглядають показання до ПТ ширше й виконують її у 60–80 % пацієнтів із I–II стадіями хвороби, як правило, після операції. Єдиної думки щодо значення променевого методу лікування в післяопераційний період у хворих на РГЗ немає й досі. Вплив післяопераційного опромінювання на виживаність хворих деякі дослідники піддають сумніву і твердять, що ПТ, виконувана хворим на РГЗ чоловікам, не поліпшує виживаність та не впливає на частоту виникнення місцевих рецидивів хвороби [9, 15]. Втім інші статистично обґрунтовано висловлюються навпаки [7, 16]. Згодні всі лише в тому, що за допомогою тільки ПТ у післяопераційний період неможливо досягти лікувального ефекту [7, 9, 15, 16].

Найвищого потенційного значення ПТ набуває в хворих, у яких існує високий ризик виникнення локально-регіонарного рецидиву захворювання [17].

Основним завданням ПТ при РГЗ у чоловіків є зниження кількості місцевих рецидивів пухлини й

Таблиця 1 — Розподіл хворих залежно від стадії РГЗ та проведення ПТ

ПТ	Стадія									
	0		I		II		III		IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
+	0	0	5	22,73	22	41,51	37	69,81	10	37,04
-	2	100	17	77,27	31	58,49	16	30,19	17	62,96
Разом	2	100	22	100	53	100	53	100	27	100

Примітка. В таблицю не включені пацієнти, у яких не було встановлено стадію процесу.

зменшення частоти метастазів у регіонарних зонах. Ця терапія показана при великому розмірі первинної пухлини, при її медіальній та центральній локалізації, мультицентричності росту, великій кількості уражених лімфовузлів, видалених упродовж операції, та при нерадикальному характері оперативного втручання [18].

У дослідження були включені 168 хворих на РГЗ чоловіків, які перебували під спостереженням і отримували лікування в РОНЦ ім. М.М. Блохіна РАМН і Закарпатському онкологічному клінічному диспансері за період 1946–2000 рр. У всіх хворих діагноз був підтверджений гістологічно. Середній вік хворих склав $56,1 \pm 11,2$ р. Наймолодшому було 19, найстарішому — 82 роки.

Променеву терапію виконано 82 хворим (48,81%). Як можна побачити з табл. 1, питома вага пацієнтів, які отримували ПТ, збільшувалася прямо пропорційно зростанню стадії процесу. В хворих із IV стадією хвороби ПТ виконували переважно із паліативною метою.

Променеву терапію як монометод застосовували у декількох хворих лише в IV стадії захворювання. В решті випадків ПТ комбінували з хірургічним лікуванням, хемо- та гормонотерапією в трьох варіантах:

- 1) ПТ в передопераційний період із подальшим оперативним втручанням;
- 2) операція з подальшим застосуванням ПТ;
- 3) ПТ, виконувана як до, так і після операції.

Передопераційну ПТ виконували за стандартною методикою, застосовуваною при РГЗ у жінок. При операбельних пухлинах (T1–2) та окремих метастазах у регіонарні лімфатичні вузли використовували методику передопераційного великофракційного опромінювання первинної пухлини та підключично-пахвової зони впродовж 5 днів до СОД 27 та 20 Гр відповідно, а у випадках більш поширеного РГЗ — метод звичайного фракціонування до 45–50 Гр на пухлину та регіонарні зони.

Післяопераційну ПТ, як правило, призначали через 10–12 днів після радикального оперативного втручання і виконували методом звичайного фракціонування дози; СОД на зони регіонарного метастазування складала 45 Гр, на ділянку післяопераційного рубця — 55–60 Гр.

Тривалість життя при аналізі результатів розумі-

ли як інтервал у місяцях між початком спеціального лікування та смертю хворого (нецензуровані дані) або датою останньої інформації про те, що хворий живий (цензуровані дані). Якщо смерть хворого наставала від інших причин (не від РГЗ), такі дані також вважали цензурованими.

Тривалість безрецидивного періоду розглядали як інтервал у місяцях між датою радикального оперативного лікування та часом початку рецидиву пухлини (нецензуровані дані) або датою останньої інформації про відсутність у пацієнта рецидиву (цензуровані дані).

Тривалість безметастатичного періоду розуміли як інтервал у місяцях між датою початку спеціального лікування хворого й датою першого виявлення віддалених метастазів (нецензуровані дані) або останньою інформацією про відсутність генералізації процесу (цензуровані дані).

Статистичну обробку матеріалу виконували за допомогою прикладної програми Statistica'99 компанії StatSoft, Inc.

Для дослідження кумулятивної тривалості життя застосовували методи аналізу виживаності (Survival analysis). Зокрема, для двофакторного аналізу використовували тест Log Rank (Mantel — Haenszel), для багатофакторного аналізу — тест Gehan's Wilcoxon із побудовою графіків за Kaplan — Meier. Крім того, багатофакторний аналіз проводили методом Cox regression, у якому комбінуються методи непараметричного аналізу (таблиці дожиття) і параметричного (регресійний аналіз). У решті випадків застосовували дисперсійний, регресійний та кореляційний аналізи (у разі відсутності необхідності враховувати цензурованість даних), зокрема методи χ^2 , метод Стюдента та графіки лінійної регресії з перевіркою вірогідності відмінностей кореляцій факторів.

При аналізі впливу ПТ на тривалість життя пацієнтів I–III стадій захворювання виявлено, що ПТ статистично вірогідно підвищує виживаність чоловіків із РГЗ (рис. 1).

При розгляді впливу опромінення на частоту рецидивування пухлини відзначена майже в 3 рази більша кількість рецидивів у групі хворих, яким ПТ не проводили (табл. 2). Втім ця закономірність не виявилася статистично вірогідною, ймовірно, через нечисленність груп.

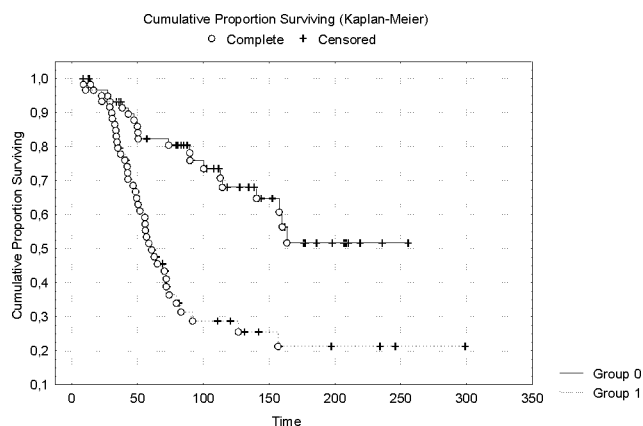


Рис. 1 — Вживаність хворих на I–II ст. РГЗ чоловіків залежно від наявності в схемі лікування ПТ (група 0 — хворі, які отримували ПТ, група 1 — не отримували), $p = 0,00003$ Log Rank Test

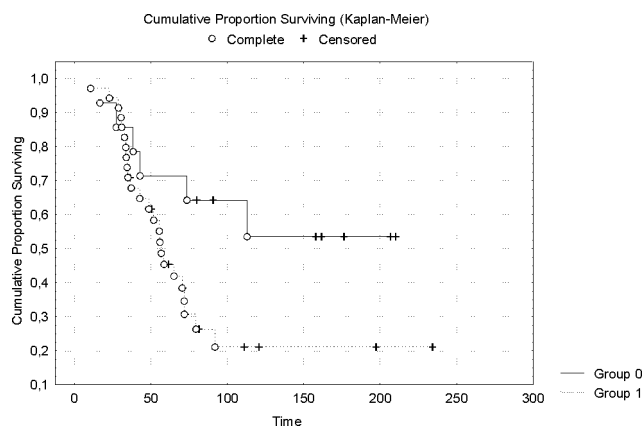


Рис. 4. — Вживаність хворих на III ст. РГЗ чоловіків залежно від наявності в схемі лікування ПТ (група 0 — хворі, які отримували ПТ, група 1 — не отримували), $p = 0,03$ Log Rank Test

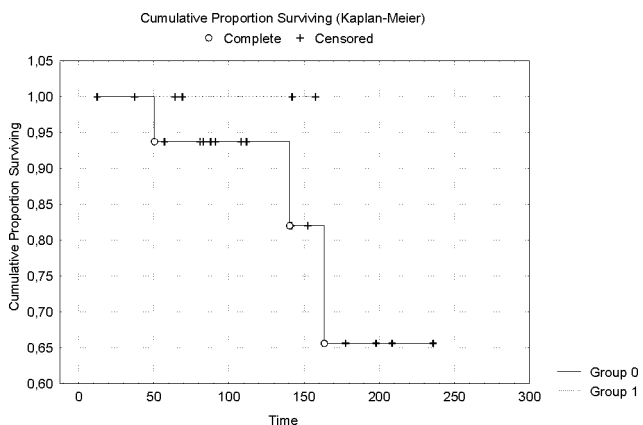


Рис. 2. — Вживаність хворих на I ст. РГЗ чоловіків залежно від наявності в схемі лікування ПТ (група 0 — хворі, які отримували ПТ, група 1 — не отримували), $p = 0,5$ Log Rank Test

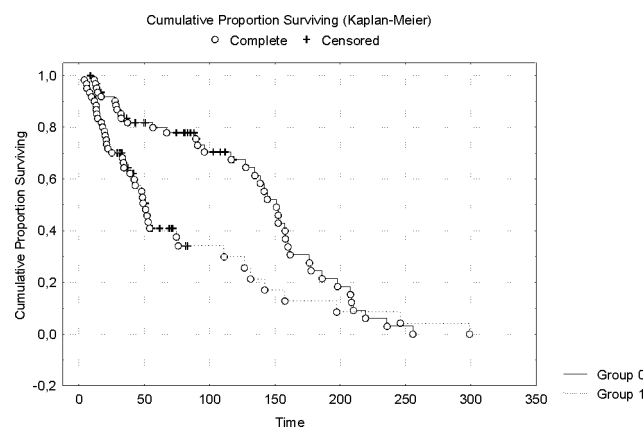


Рис. 5 — Безметастатична вживаність хворих на I–III ст. РГЗ чоловіків залежно від наявності в програмі лікування ПТ (група 0 — хворі, які отримували ПТ, група 1 — не отримували), $p = 0,004$ Log Rank Test

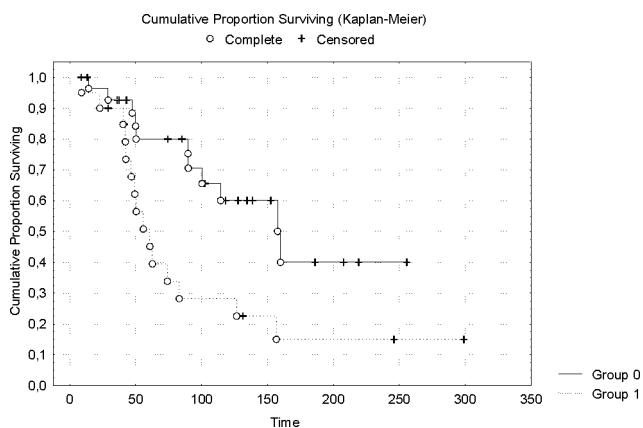


Рис. 3. — Вживаність хворих на II ст. РГЗ чоловіків залежно від наявності в схемі лікування ПТ (група 0 — хворі, які отримували ПТ, група 1 — не отримували), $p = 0,01$ Log Rank Test

Таблиця 2 — Рецидивування пухлини залежно від проведення ПТ

ПТ	Кількість рецидивів, %
+	3,45
-	9,84
Разом	6,72

У табл. 3 наведені результати вивчення впливу ПТ на тривалість безметастатичного періоду у чоловіків із РГЗ, які свідчать про тенденцію до поліпшення їх безметастатичної вживаності, хоча статистична вірогідність цього була доведена лише в поєднаній групі хворих із I–III стадіями процесу ($p = 0,004$ Log Rank Test).

Таблиця 3 — Тривалість безметастатичного періоду в хворих на РГЗ чоловіків залежно від проведення ПТ

Стадія	Безметастатичне виживання, %			
	5 р.		10 р.	
	ПТ +	ПТ -	ПТ +	ПТ -
I	100	76	88	76
II	79	38	69	38
III	58	38	39	11
Разом	80	41	70	30

Отже, статистично вірогідним виявилось підвищення виживаності чоловіків із РГЗ II та III стадій, яким проводили ПТ ($p = 0,01$ та $p = 0,03$ відповідно). У хворих із I стадією цієї закономірності не було відзначено (рис. 2–5).

Зважаючи на те, що в нашому дослідженні більшості хворих із I стадією була виконана радикальна мастектомія, можна твердити, що для хворих на РГЗ чоловіків із I стадією немає потреби доповнювати радикальне хірургічне лікування променевим методом.

У хворих із II і III стадіями хвороби наявне значне поліпшення 5- та 10-річної виживаності в групах із ПТ.

Таким чином, ПТ є важливою ланкою в комплексному лікуванні чоловіків із II і III стадіями РГЗ і дозволяє істотно поліпшити їх виживаність.

Можна констатувати факт загального позитивного впливу ПТ РГЗ у чоловіків на безметастатичну виживаність, але це питання ще вимагає подальшого вивчення в дослідженнях із більшою кількістю пацієнтів.

Література

1. Crichlow R.W., Kaplan E.L., Kearney W.H. // *Ann. Surg.* — 1972. — Vol. 175. — P. 489–494.
2. Digenis A.G., Ross C.B., Morrison J.G. et al. // *South Med. J.* — 1990. — Vol. 83. — P. 1162–1167.
3. Heller K.S., Rosen P.P., Schottenfeld D. et al. // *Ann. Surg.* — 1978. — Vol. 188. — P. 60–65.
4. Ouriel D., Lotze M.T., Hinshaw J.R. // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1984. — Vol. 159. — P. 373–376.
5. Salvadori B., Saccozzi R., Manzari A. et al. // *Eur. J. Cancer.* — 1994. — Vol. 30A. — P. 930–935.
6. Appelqvist P., Salmo M. // *Acta Chir. Scand.* — 1982. — Vol. 148. — P. 499–502.
7. Erlichman C., Murphy K.C., Elhakim T. // *J. Clin. Oncol.* — 1984. — Vol. 2. — P. 903–909.
8. Guinee V.F., Olsson H., Moller T. et al. // *Cancer.* — 1993. — Vol. 71. — P. 154–161.
9. Hultborn R., Friberg S., Hultborn K.A. et al. // *Acta Oncol.* — 1987. — Vol. 26. — P. 327–341.
10. Scheike O. // *Br. J. Cancer.* — 1974. — Vol. 30. — P. 261–271.
11. Schuchardt U., Seegenschmiedt M.H., Kirschner M.J. et al. // *Am. J. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 19, № 4. — P. 330–336.
12. Schuchardt U., Seegenschmiedt M.H., Kirschner M.J. et al. // *Strahlenther. Onkol.* — 1996. — Vol. 172, № 7. — P. 369–375.
13. Spence R.A.J., Mackenzie G., Anderson J.R. et al. // *Cancer.* — 1985. — Vol. 55. — P. 648–652.
14. Van Geel A.N., van Slooten E.A., Mavrunac M., Hart A.A. // *Br. J. Surg.* — 1985. — Vol. 72, № 9. — P. 724–727.

15. Gough D.B., Donohue J.H., Evans M.M. et al. // *Surg. Oncol.* — 1993. — Vol. 2. — P. 325–333.
16. Lartigau E., el-Jabbour J.V., Dubray B. et al. // *Clin. Oncol.* — 1994. — Vol. 6. — P. 162–166.
17. Donegan W.L., Redlich P.N. // *Surg. Clin. of North America.* — 1996. — Vol. 76, № 2. — P. 3–19.
18. Летагин В.П., Лактионов К.П., Высоцкая И.В., Котов В.А. *Рак молочной железы.* — М.: БПВ, 1996.

І.І. Гурина

Науково-діагностичний центр
«Здоров'я літніх людей» АМН України (Київ)

Можливості спіральної комп'ютерної томографії в діагностиці та оцінці ефективності поліхемотерапії при синовіальній саркомі

Capabilities of helical computed tomography in diagnosis and efficacy assessment at synovial sarcoma polychemotherapy

При невеликій питомій вазі в структурі онкологічної захворюваності (3,2 %) [1] злоякісні пухлини опорно-рухового апарату залишаються одними з найнебезпечніших новоутворів із дуже низьким показником 5-річної виживаності (14–59 %) [2].

У структурі пухлин м'яких тканин питома вага синовіальної саркоми (СС) складає 4–10 %, та за частотою виникнення цей вид пухлини посідає четверте місце. Найчастіше СС розташована в ділянці суглобових кінців кінцівок. Незважаючи на досягнуті успіхи в діагностиці, питання максимально раннього виявлення СС залишається актуальним.

Однією з причин незадовільних результатів лікування хворих на СС слід вважати несвоєчасну, неточну діагностику цього виду пухлин та недосконалість схем їх комбінованої та комплексної терапії. Прогноз результатів комбінованого лікування злоякісних новоутворів опорно-рухового апарату визначається ефективністю передопераційної хемотерапії. Своєчасна оцінка адекватності відповіді пухлини на вплив хемопрепаратів дозволяє своєчасно коригувати лікування й визначати об'єм хірургічного втручання.

Метою нашого дослідження було вивчення можливостей спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) в діагностиці та оцінці ефективності лікування СС.

Спіральна КТ була виконана 14 хворим із СС віком 30–55 років. Співвідношення обстежених пацієнтів чоловічої та жіночої статі склало 9:5 (відповідно 64,3 % та 35,7 %). В усіх випадках (100 %) для лікування СС застосовували нуклеоплат (1000–1500 мг) та метотрексат (120–300 мг).

Спіральну КТ проводили на апаратах Somatom Plus-4 та Somatom AR Star фірми Siemens із відстанню спіралі 3–5 мм та товщиною зрізу 3–5 мм. У всіх випадках після виконання нативної томографії проводилося контрастне підсилення із застосуванням болюсного введення нейонного контрастного препарату («Ультравіст» 300 або 370) за допомогою ав-

томатичного інжекторного шприца фірми Medrad у дозі 1,2–1,5 мл/кг ваги зі швидкістю 2,5 мл/с. Отримані дані опрацьовані на робочій станції Magic View із подальшими тривимірними та мультипланарними реконструкціями. В 9 (62,3 %) випадках була проведена повторна СКТ після лікування.

У 7 випадках (50 %) СС локалізувалася в ділянці колінного суглоба, в 3 (21,4 %) — ліктьового суглоба, в 2 (14,3 %) — плечового суглоба й у 2 (14,3 %) — міжфалангових суглобів стоп. У 100 % СС була розташована в ділянці навколосуглобових відділів м'яких тканин кінцівок, мала неоднорідну структуру, частіше овальну форму. В її структурі в 3 випадках (21,4 %) визначалися дрібні включення вапняної щільності. Контури пухлини в 12 (85,7 %) були відносно чіткими за рахунок наявної псевдокапсули. Після введення контрастної речовини в 12 пацієнтів (85,7 %) відзначалося її помірне накопичення, більш виражене по периферії пухлини.

У 50 % спостережень (7 хворих) були зареєстровані вторинні кістково-деструктивні зміни у вигляді крайової або глибокої деструкції, а в 2 (14,3 %) — патологічний перелом кістки (рис. 1).

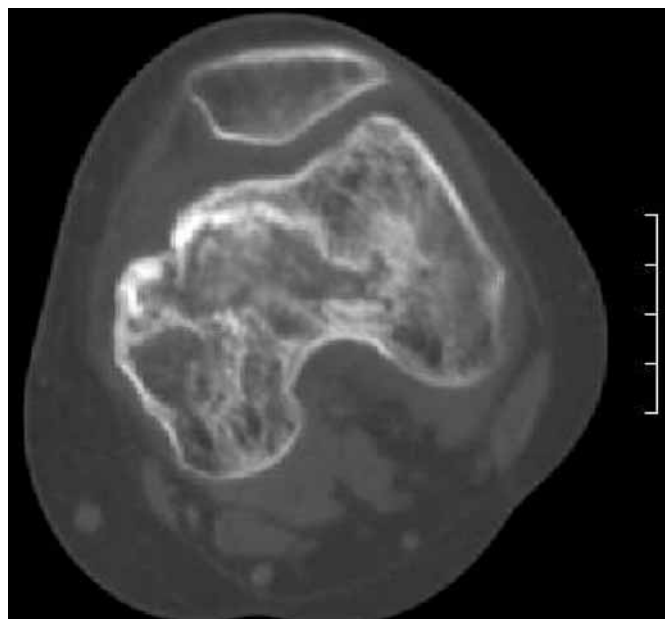


Рис. 1 — Хвора Д., СКТ колінного суглоба. Визначається патологічний перелом у ділянці медіального виростка та надвиростка стегнової кістки з поширенням у міжвиросткову ямку

В одному спостереженні (7,1 %) СС поширювалася в порожнину суглоба, а в 2 (14,3 %) — за межі однієї анатомічної ділянки.

Дослідження з болюсним контрастним підсиленням дозволили визначити в 12 (85,7 %) хворих відношення пухлини до судинно-нервового пучка. Включення судин і нервів було відзначено в 1 пацієнта (7,1 %) (рис. 2).

У 9 (62,3 %) випадках була виявлена компресія судинно-нервового пучка пухлиною та зміщення його латерально. Лише в 2 (14,3 %) не вдалося чітко візуалізувати судини.



Рис. 2 — Хвора Т., СКТ колінного суглоба. Пухлина вкриває судинно-нервовий пучок, даних про інвазію стінок судин не виявлено

Із метою вивчення поширення пухлини на прилеглі кісткові структури та для порівняння діагностичних можливостей у 10 (71,4 %) було проведено рентгенологічне дослідження. З них у 7 (70 %) випадках СКТ дозволила виявити поширення процесу на кісткові структури, що через сумачію тіней при рентгенологічному дослідженні було виявлено лише в 2 (20 %) випадках.

У результаті проведеного динамічного спостереження після курсів поліхемотерапії (ПХТ) відзначалося зменшення об'єму пухлини. Первинний і залишковий об'єми новоутвору після ПХТ обчислювали за формулою, загальноприйнятою для новоутворів неправильної форми:

$$V = a \times b \times c \times 0,52,$$

де a — передньозадній розмір пухлини;

b — латеральний розмір;

c — протяжність процесу;

0,52 — перехідний коефіцієнт.

Дані результатів об'ємного зменшення пухлини після проведеної ПХТ наведені в табл. 1.

Таблиця 1 — Результати об'ємного зменшення пухлини після лікування

Зменшення об'єму пухлини після ПХТ, %	Кількість хворих	
	абс.	%
До 20	1	11,1
30	3	33,35
50	2	22,2
70	3	33,35

Отже, у 8 (88,9 %) пацієнтів СКТ дозволила об'єктивно підтвердити позитивну динаміку після ПХТ, тобто зменшення початкового об'єму пухлини на понад 30 % (рис. 3, 4). Лише в 1 (11 %) з 9 ви-

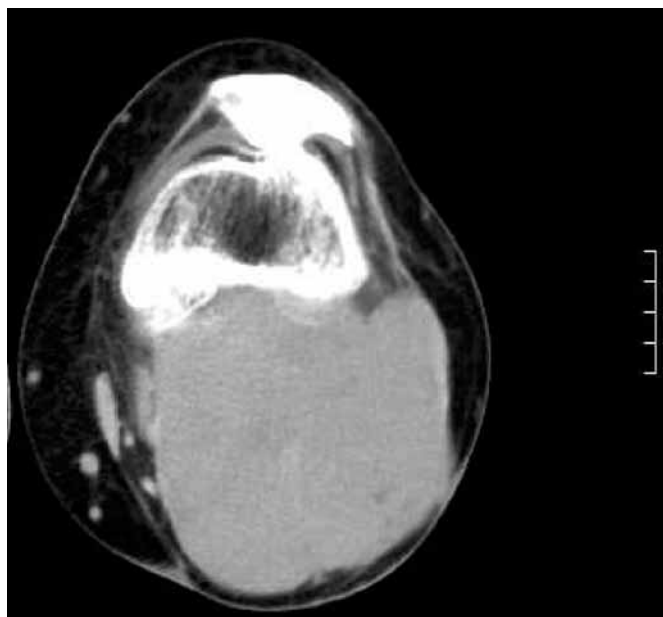


Рис. 3 — Хворий Д., СКТ ділянки колінного суглоба. Дослідження до початку лікування. Синовіальна саркома м'яких тканин колінного суглоба. Об'єм пухлини 693,7 см³

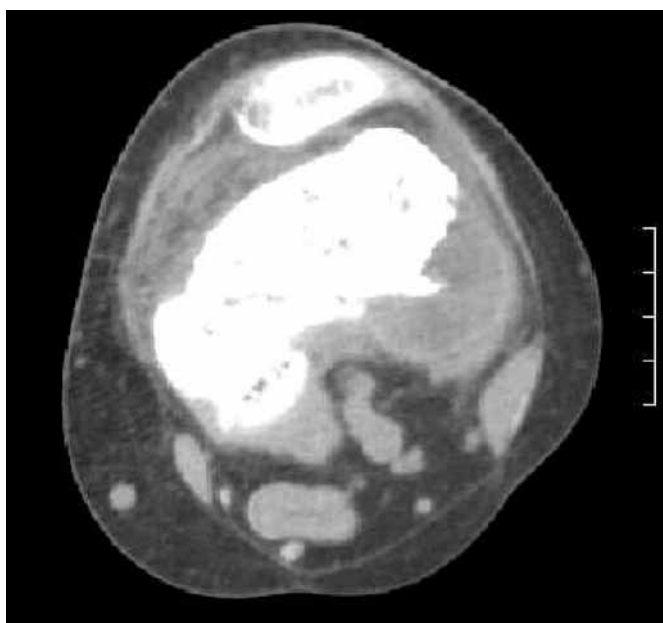


Рис. 4 — Хворий Д., стан після проведення 3 курсів ПХТ, об'єм пухлини зменшився до 102,9 см³ (регресія пухлини понад 70 %)

падків була псевдопозитивна реакція (регресія пухлини менше ніж на 20 %).

Можна зробити висновок, що СКТ є високоінформативним методом діагностики СС, який дозволяє визначити вторинні кістково-деструктивні зміни й провести об'єктивну оцінку взаємовідношення пухлини із судинно-нервовим пучком. Метод СКТ можна застосовувати як моніторинг регресії пухлини в процесі проведення терапії.

Література

1. Трапезников Н.Н., Соловьев Ю.Н., Кушлинский Н.Е. и др. // *Рос. онкол. журн.* — 1998. — № 3. — С. 21–25.
2. Fuchs N., Bielack S.S., Epler D. // *Ann. Oncol.* — 1998. — Vol. 9, № 8. — P. 893–899.

В.С. Іванкова, Г.О. Курило,
Г.М. Шевченко, Г.Л. Гореліна

*Інститут онкології АМН України,
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця (Київ)*

Ефективність хемопроменевого лікування поширених та метастатичних форм раку шийки матки

Efficacy of chemoradiation treatment for disseminated and metastatic forms of cervical cancer

Основним напрямком розвитку сучасної онкогенетології є профілактика та своєчасна діагностика раку шийки матки (РШМ). Нині згідно з уявленнями про перебіг РШМ своєчасною вважають діагностику на стадії пре- та мікроінвазивного росту пухлини.

Згідно зі статистичними даними, метастази раку в лімфатичні вузли виявляються при I стадії РШМ у 6–17 % випадків захворювання, при II — у 18–34 %, а при III — у 50–58 % хворих [1].

Променева (ПТ) та хемопроменева терапії (ХПТ) для більшості хворих з місцевопоширеним РШМ II–III ст. є не лише основним, а й єдиним можливим методом лікування [1, 2]. Проте, незважаючи на проведені радикальне лікування, 30–45 % хворих гинуть протягом 5 років від прогресування основного захворювання чи розвитку регіонарних та віддалених метастазів [1, 3–5]. Використання підвищених доз опромінення для лікування РШМ могло б привести до зменшення частоти місцевих рецидивів та метастазів, але толерантність навколишніх органів і тканин малого таза лімітує можливість подальшого підвищення сумарних доз [6].

Іншим перспективним підходом до підвищення ефективності лікування хворих із поширеними формами РШМ є поєднане використання ПТ та ХПТ. Протипухлинні препарати діють цитостатично не тільки на первинну пухлину, але й на її метастази. Крім цього, хемопрепарати підсилюють ушкоджувальну дію ПТ, порушуючи репарацію ушкодженої ДНК пухлинної клітини, синхронізують клітинний поділ, зменшуючи кількість пухлинних клітин, що знаходяться в інтерфазі, девіталізують гіпоксичні, найбільш резистентні до опромінення клітини.

З огляду на викладене вище, ефективним можна вважати лікування, внаслідок якого досягається максимальна резорбція пухлинного процесу з мінімальними токсичними проявами.

Нами розроблені та запропоновані методи ХПТ з урахуванням характеру росту пухлини, поширення патологічного процесу, індивідуальних особливостей хворих. При поширених формах РШМ, супроводжуваних переважним ураженням вагіни (до середньої та нижньої третини), розроблена методика лімфотропного введення метотрексату (МТХ) в радіомодифікувальних дозах. При переважному

поширенні патологічного осередку на параметріальну клітковину поєднану променевою терапією (ППТ) проводили на фоні радіомодифікувальних доз 5-фторурацилу (5-ФУ) та цисплатину (ЦП), а при метастатичних формах РШМ — з наступною, після ППТ, поліхемотерапією (ПХТ).

Головною передумовою успіху лікування хворих на РШМ є ретельне всебічне обстеження, метою якого є визначення загального стану хворого, меж пухлинного процесу, резервних можливостей організму, стану сусідніх органів та систем. Ефективність лікування оцінюють за співвідношенням ступеня регресії пухлинного процесу та ступеня токсичності.

Для об'єктивної оцінки відповіді пухлини шийки матки на цитостатичну терапію нами була розроблена схема моніторингових досліджень: клінічне обстеження (огляд у дзеркала, бімануальне дослідження), ультразвукове дослідження (УЗД), доплер-УЗД, комп'ютерна томографія (КТ), магнітнорезонансна томографія (МРТ), цитологічний контроль, лабораторні та ендоскопічні методи діагностики. Такі дослідження проводилися поетапно — до початку лікування, на фоні ППТ та після її закінчення. Токсичність вибраних схем ХПТ оцінювали за градацією радіотерапевтичної онкологічної групи, доповненої Європейською організацією з дослідження й лікування раку (RTOG/EORC, 1995).

Об'єктом нашого аналізу були 89 хворих на поширений РШМ III стадії плоскоклітинної гістологічної форми, віком 28–74 р. В залежності від індивідуальних особливостей пухлинного росту та вибраної тактики лікування хворих розподілили на три групи: 39 осіб, яким ППТ проводили на фоні 5-ФУ та ЦП (I група), 18 — ППТ на фоні лімфотропного введення МТХ (II група) та 32 — самостійний курс ППТ (III група, контрольна).

Першу групу складала 39 пацієнток із переважним поширенням первинної пухлини на клітковину малого таза та ураженням здухвинних лімфатичних вузлів. Хворим I групи інфузії 5-ФУ проводили протягом 5 днів перед курсом ПТ щоденно в дозі 350 мг/м² за 4–5 годин; ЦП у дозі 20 мг/м² вводили інфузійно (тривалість інфузії 1,5–2 години) щоденно протягом перших трьох сеансів дистанційної променевої терапії (ДПТ); 16 хворим після закінчення курсу ХПТ було проведено від 3 до 6 курсів системної ПХТ (ЦП + 5-ФУ + блеоцин).

Пацієнтки другої групи (18 осіб з переважним поширенням процесу на тіло матки, склепіння та стінки піхви) отримували ППТ на фоні 5-ФУ та МТХ. Схема інфузій 5-ФУ в цій групі була ідентичною до схеми в I групі. Метотрексат вводили лімфотропно в дозі 10 мг 2 рази на тиждень, сумарна доза складала 40 мг.

Курс ПТ хворим зазначених груп проводили за такою схемою: на I етапі ДПТ здійснювалось опромінювання малого таза з двох зустрічних полів на апараті РОКУС із зарядом ⁶⁰Со (E 1,25 MeV) або гальмівним фотонним випромінюванням (E 6 MeV) на

лінійному прискорювачі МЕВАТРОН. Сумарна осередкова доза (СОД) складала 20–30 Гр на т. ОАВ, ритм опромінювання — 2 Гр 5 разів на тиждень за 10–15 фракцій. На II етапі ДПТ продовжували на латеральні відділи малого таза (т. В) до СОД 56 Гр, разова доза складала 2,2–2,5 Гр при ритмі опромінювання 4 рази на тиждень. Розміри полів опромінення залежали від поширення процесу, а також від індивідуальних анатомічних особливостей і коливалися в межах 12–16 см на 14–16 см. Топометричну підготовку проводили на симуляторі сеансу опромінювання.

Брахітерапію на II етапі лікування здійснювали на апараті АГАТ-ВУ із зарядом ⁶⁰Со. Сумарна доза на т. А складала 40–50 Гр, режим фракціонування — 10 Гр 1 раз на тиждень за 4–5 фракцій. Доза в т. В від кожного сеансу брахітерапії складала 2,5 Гр.

Контрольна група (32 хворих) отримувала ППТ за описаною вище методикою без застосування радіомодифікаторів.

По закінченні курсу ХПТ та ППТ у хворих I групи повну регресію пухлинного процесу спостерігали в 11 (26,9 %), часткову (>50 %) — у 16 (41 %), регресію <50 % — у 12 (30,8 %) хворих і розцінювали як стабілізацію. У хворих II досліджуваної групи результати були такими: повна регресія (100 %) — у 3 пацієнток (16,7 %), часткова (>50 %) — у 8 (44,4 %), стабілізація (<50 %) — у 7 (38,9 %). У контрольній групі, пацієнти якої отримували самостійний курс ППТ, відзначена повна регресія (100 %) у 4 (12,5 %), часткова (>50 %) — у 12 (37,5 %), стабілізація (<50 %) — у 16 (50 %) (табл. 1).

Динамічне спостереження протягом 3–6 місяців після закінчення курсу ХПТ показало, що зменшення розмірів пухлинного процесу тривало майже в половині пацієнток і після закінчення курсу лікування відзначалася часткова регресія чи стабілізація процесу.

Таблиця 1 — Регресія пухлини в процесі лікування хворих на місцевопоширений РШМ

Метод лікування	Ступінь вираженості регресії пухлини, абс./%			Всього хворих
	повна регресія	регресія > 50 %	регресія < 50 %	
5-ФУ + ЦП + ППТ	11/26,9	16/41	12/30,8	39
5-ФУ + МТХ + ППТ	3/16,7	8/44,4	7/38,9	18
ППТ	4/12,5	12/37,5	16/50	32
Всього хворих	18	36	35	89

З проявів загальної токсичності лейкопенія I ступеня відзначалась у 3 хворих I групи (7,7 %), в 1 пацієнтки II групи (5,6 %) та у 2 контрольної (6,2 %). Лейкопенія II ступеня токсичності спостерігалась у 19 хворих I групи (48,7 %), у 7 — II (38,9 %) та у 13 — контрольної групи хворих (40,6 %).

Незначна нудота та окремі епізоди блювання протягом ХПТ, які не потребували медикаментозної корекції, реєструвалися в переважній більшості хворих усіх

груп. Нудота і блювання II ступеня токсичності відзначались у 15 хворих I групи (35,9 %), у 5 пацієнтів II групи (27,8 %) та в 8 в контрольній групі (25 %).

Ентероколіти I ступеня токсичності спостерігались у 21 хворої I групи (53,8 %), у 8 II групи (44,4 %) та у 13 (40,6 %) в контрольній групі хворих. Ентероколіти II ступеня токсичності були виявлені у 4 хворих (10,3 %) I групи, у 4 (16,7 %) II групи та у 3 (9,4 %) III групи. Після завершення лікування протягом місяця стан хворих нормалізувався. Проявів пізньої загальної токсичності не спостерігалось у жодної хворої (див. табл. 2).

Таблиця 2 — Токсичність при хемопроменевому лікуванні хворих на поширені форми РШМ

Група хворих	Лейкопенія, абс./%		Нудота, блювання, абс./%		Ентероколіти, абс./%	
	I ст.	II ст.	I ст.	II ст.	I ст.	II ст.
ДПТ+5-ФУ+ЦП	22/56,4	14/35,9	21/53,8	21/53,8	21/53,8	4/10,3
ДПТ+5-ФУ+МТХ	10/56,5	7/38,9	8/44,4	8/44,4	8/44,4	4/16,7
ДПТ	17/53,1	10/31,2	13/40,6	13/40,6	13/40,6	3/9,4

Крім цього, нами проаналізовані місцеві променеві та хемопроменеві реакції з боку критичних органів, до яких належать пряма та сигмоподібна кишки, сечовий міхур, піхва.

Аналізуючи місцеві прояви токсичності лікування, ми звернулися до традиційної класифікації, згідно з якою всі прояви токсичності в критичних органах поділяються на променеві реакції та ускладнення, а за часом їх проявів — на ранні та пізні. Протягом 3-річного спостереження за хворими ушкоджень, що призвели б до порушення функції вищезазначених органів, ми не спостерігали. В процесі лікування та в найближчі 3 місяці катаральні епітеліти піхви відзначались у 30 хворих I групи (76,9 %), в 11 II (61,1 %) та у 18 III (56,3 %), півчасті — в I групі в 1 хворої (2,6 %), в II групі — у 2 (11,1 %), в контрольній — у 2 (6,3 %).

Ранні променеві ректити зареєстровані в 2 хворих I групи (5,1 %), в 1 хворої II (5,5 %) та в 1 III (3,1 %). При трирічному спостереженні лише в одній хворої II групи було виявлено ерозивний проктосигмоїдит. Ранні променеві цистити спостерігались у 4 осіб I групи (7,7 %), в 1 II групи (5,5 %) та у 2 III групи (6,2 %). При трирічному спостереженні пізній променевий ерозивний цистит виявлено в 1 пацієнтки першої та 1 контрольній груп (табл. 3).

Таблиця 3 — Променеві реакції при хемопроменевому лікуванні хворих на поширені форми РШМ

Група хворих	Ректит, абс./%		Цистит, абс./%		абс./%	
	I ст.	II ст.	I ст.	II ст.	катар.	плів.
ДПТ+5-ФУ+ЦП	2/5,1		4/7,7	1(пізн.)	30/76,9	1/2,3
ДПТ+5-ФУ+МТХ	1/5,5	1(пізн.)	1/5,5		11/61,1	2/11,1
ДПТ	1/3,1		2/6,2	1(пізн.)	18/56,3	2/6,3

Таким чином, на підставі даних, викладених у статті, можна твердити, що запропоновані методики ХПТ поширених та метастатичних форм РШМ покращують безпосередні та найближчі результати лікування. Використання описаних вище методик лікування не супроводжується токсичними ефектами, які б призводили до порушення ритму лікування та мали суттєвий негативний вплив на якість життя хворих.

Література

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. — Л., 1989.
2. Жаринов Г.М. Лучевая терапия больных раком шейки матки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1993. — 20 с.
3. Вишневская Е.Е. Рак шейки матки. — Минск, 1987. — 236 с.
4. Крауз В.С., Крикунова Л.И., Корякина Л.П. и др. // Мед. радиол. — 1988. — № 4. — С. 50–53.
5. Мардынский Ю.С., Крикунова Л.И., Киселева М.В., Сидоркина Л.С. // Рос. онкол. журн. — 1999. — № 5. — С. 4–7.
6. Rose P.G. // Semin. Oncol. — 1994. — Vol. 21, № 1. — P. 47–53.

В.С. Іванкова, В.С. Процик,
Т.В. Скоморохова, Л.Т. Хруленко,
Н.П. Доценко, В.Т. Перепечкіна,
Т.В. Удатова, Є.В. Коробко,
Л.Р. Романова, І.М. Репецька

Інститут онкології АМН України (Київ)

Порівняльна оцінка ефективності лікування злоякісних пухлин порожнини носа та навколоносових синусів на апараті РОКУС та лінійному прискорювачі «Меватрон КД 2»

Comparative evaluation of efficacy of nasal and paranasal sinuses malignancy treatment using ROKUS unit and linear accelerator Mevatron КД 2

Злоякісні пухлини порожнини носа (ПН) та навколоносових синусів (НС) належать до патології, що зустрічається рідко. За даними різних авторів, на пухлини ПН і НС припадає 1–2 % усіх злоякісних новоутворів людини [1–4].

Злоякісні пухлини ПН і НС трапляються в усіх вікових групах, але найвищий рівень захворюваності в осіб середнього і старшого віку. Так, за даними А.І. Пачеса, 65 % хворих на такі злоякісні новоутвори складають люди віком від 50 років [4]. Вискодиференційований плоскоклітинний рак переважає в осіб середньої і старшої вікових груп, тоді як у молодих хворих частіше зустрічаються злоякісні новоутвори неепітеліального походження і саркоми.

Ми поставили за мету проаналізувати результати лікування хворих на місцевопоширені форми злоякісних новоутворів ПН і НС з використанням лінійного прискорювача (ЛП) «Меватрон КД 2» та РОКУС-М або РОКУС-АМ.

За період з липня 2001 до січня 2004 року на базі Інституту онкології АМН України, у відділенні мегавольтної променевої терапії, з даною патологією було проліковано дві групи пацієнтів: 1-шу складало 90 осіб, що отримували променево-терапію на апараті РОКУС-М або РОКУС-АМ (табл. 1); 2-гу — 31 пацієнт, лікований на апараті ЛП «Меватрон КД 2» (табл. 2). Усі хворі перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні пухлин голови та ший. Променево-терапію (ПТ) призначали після повного клінічного обстеження і гістологічної верифікації діагнозу.

Таблиця 1 — Розподіл хворих на злоякісні пухлини ПН та НС, які отримували лікування на апаратах РОКУС-М або РОКУС-АМ

Вихідний ріст пухлини	Кількість хворих	
	абс.	%
Порожнина носа	4	4,4
Верхньощелепна пазуха	16	17,8
Верхня щелепа	33	36,7
Альвеолярний відросток	12	13,3
Решітчастий лабіринт	4	4,4
Орбіта	3	3,4
Носоглотка	16	17,8
Тверде піднебіння	2	2,2
Разом	90	100

Таблиця 2 — Розподіл хворих на злоякісні пухлини ПН та НС, які отримували лікування на ЛП «Меватрон КД 2»

Вихідний ріст пухлини	Кількість хворих	
	абс.	%
Порожнина носа	2,0	6,5
Верхньощелепна пазуха	10	32,2
Верхня щелепа	10	32,2
Альвеолярний відросток	4,0	12,9
Решітчастий лабіринт	2,0	6,5
Орбіта	1,0	3,2
Носоглотка	2,0	6,5
Тверде піднебіння	0,0	0,0
Разом	31	100

У процесі підготовки до ПТ при обстеженні пацієнтів ми широко використовували комп'ютерну томографію (КТ). На відміну від звичайного рентгенологічного дослідження, що виявляє руйнування пухлиною кісткової тканини, КТ виявляє тінь самої пухлини, а також м'якотканинні структури (м'язи, підшкірно-жирову клітковину, мозок), які відрізняються за поглинанням ікс-випромінювання на 0,5%. Ця особливість КТ дозволяє визначити межі пухлини в тих анатомічних зонах, дослідження яких за допомогою звичайних ікс-променевих методів малоінформа-

тивне (крилопіднебінна та підскронева ямки, порожнина черепа, очна ямка, решітчастий лабіринт). Це дозволило провести усім хворим 2-ї групи точнішу топометричну підготовку з використанням 3-вимірної планувальної системи Theraplan plus з урахуванням індивідуальних особливостей анатомії пацієнта та підбором формувальних пристроїв (захисних блоків і вирівнювальних клиноподібних фільтрів).

Розмітку на симуляторі Sim View 3000 (Siemens, Німеччина) з використанням фіксувальних пристроїв для опромінювання голови та 3 лазерних центраторів проводили всім хворим 1-ї та 2-ї груп. На 1-му етапі в об'єм поля опромінювання включали новоутвір і здорові тканини, розташовані за 2–3 см від обумовлених меж пухлини за даними КТ дослідження. На 2-му етапі ПТ поле опромінювання зменшували на 1–2 см. Його розмір вибирали індивідуально, залежно від величини пухлинного процесу (в середньому 6×8 і 10×10 см).

На 1-му етапі ПТ 1-ї групи пацієнтів проводили лікування разовою осередковою дозою (РОД) 2,2 Гр — 2,4 Гр \times 5 фракцій на тиждень до сумарної осередкової дози (СОД) 30 Гр. На 2-му етапі СОД доводили до 60 Гр.

У 2-ї групи пацієнтів, де ПТ виконували на ЛП «Меватрон КД 2» з енергією 6 МеВ, РОД на перших сеансах складала 0,5–1–1,5 Гр, далі — 2 Гр \times 5 фракцій на тиждень до СОД 40 Гр на 1-му етапі. На 2-му етапі СОД доводили до 60 Гр.

Для зменшення променевих реакцій у порожнині рота хворих опромінювали з відкритим ротом. Крім цього, в процесі лікування проводили профілактику порушень водно-електролітного балансу, гемодинаміки головного мозку, а також соматичних ускладнень.

Контрольне обстеження пацієнтів здійснювали не раніше, ніж через 4–6 тижнів після закінчення курсу ПТ.

У результаті її проведення у більшості пацієнтів зі злоякісними пухлинами ПН і НС вдалося досягти регресії пухлини та істотно поліпшити якість життя. У 1-ї групі сприятлива клінічна динаміка спостерігалася у 54 пацієнтів (60%), у решти 36 хворих (40%) ефект проведеного лікування був виражений менше. Про нього в обох групах можна судити з табл. 3, 4.

Таблиця 3 — Ефект лікування 1-ї групи хворих на злоякісні пухлини ПН та НС

Клінічна динаміка процесу	Кількість хворих	
	абс.	%
Часткова регресія	52	57,8
Повна регресія	2	2,2
Стабілізація	20	22,2
Прогресія	16	17,8
Разом	90	100

У 2-й групі сприятлива клінічна динаміка спостерігалася у 21 пацієнта, що становило 68 %. Менш виражений ефект від проведеного лікування мав місце в 10 хворих, тобто 32 %.

Таблиця 4 — Ефект лікування 2-ї групи хворих на злоякісні пухлини ПН та НС

Клінічна динаміка процесу	Кількість хворих	
	абс.	%
Часткова регресія	20	64,58
Повна регресія	1	3,0
Стабілізація	7	22,5
Прогресія	3	7,0
Разом	31	100

Гострі променеві реакції (еритема шкіри, сухий і вологий епідерміти, набряк та гіперемія слизових оболонок, епітеліти та інше) виникають під час ПТ або відразу після опромінювання. Згідно з радіобіологічними дослідженнями, завершення відновлення гострих зворотних променевих ушкоджень відбувається в середньому через 100 днів [4, 8].

Загальні променеві реакції (табл. 5) у пацієнтів обох груп проявлялися погіршенням апетиту, нестійкими головними болями, а також порушенням сну та загальним дискомфортом. Реактивні зміни слизових оболонок і шкіри виникали в пацієнтів 1-ї групи при СОД 20–25 Гр, 2-ї групи — при СОД 35–40 Гр, що дозволило останнім підвести значно більшу СОД на 1-му етапі. Незважаючи на проведений захист зони очного яблука блоком, виникали симптоми гострого променевого ушкодження ока (найчастіше — сльозотеча і гіперемія кон'юнктиви): у 7 пацієнтів 1-ї та 5 — 2-ї групи. В окремих випадках прояви катарального кон'юнктивіту доповнювалися помірним набряком повік і частковим випадінням вій.

Таблиця 5 — Види променевих реакцій під час проведення променевої терапії у хворих 1-ї та 2-ї груп

Вид променевої реакції	Кількість хворих, група			
	1-ша		2-га	
	абс.	%	абс.	%
Слизова оболонка (риніт, епітеліт, стоматит)	58	64,4	11	35,0
Шкіра (еритема, сухий епідерміт)	18	20,0	4	13,0
Око (кон'юнктивіт, набряки, гіперемія повік, випадіння вій)	7	7,6	5	16,0
Разом	83	92,0	20	64,0

Усі хворі з променевими ураженнями органа зору одержували необхідну медичну допомогу під наглядом офтальмологів.

Показник периферичної крові контролювали 1 раз на тиждень. Істотних відхилень від норми з боку червоної і білої крові у хворих не виявлено.

Отже, наведені дані вказують на нижчий відсоток променевих реакцій у пацієнтів 2-ї (64 %), ніж у хворих 1-ї групи (92 %). Таких результатів вдалося досягти завдяки застосуванню тривимірної планувальної системи, фіксувальних пристроїв, захисних блоків, клиноподібних фільтрів, що вирівнюють, а також лазерних пристроїв. Це дозволило точніше відтворити сеанси опромінювання пацієнтів, а також зменшити дозу йонізувального випромінювання на критичні органи та навколишні тканини.

Отримані результати свідчать про необхідність продовжувати дослідження, спрямовані на оптимізацію методів планування, лікування та поліпшення якості життя хворих на злоякісні пухлини ПН і НС.

Література

1. Бырзу И., Григореску Ш. Радиотерапия в клинике. — Бухарест: Мед. изд-во, 1981. — 789 с.
2. Гюнтер В.Э. Сверхэластичные имплантаты и конструкции из сплавов с памятью формы в стоматологии. — М.: Медицина, 1993. — 230 с.
3. Гюнтер В.Э. и соавт. Сверхэластичные имплантаты с памятью формы в челюстно-лицевой хирургии, травматологии, ортопедии и нейрохирургии. — Томск: Изд-во Том. ун-та, 1995. — 224 с.
4. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. — М.: Медицина, 1997. — 480 с.
5. Алексеева А.Н. Микроциркуляция тканей после резекции верхней челюсти // Профилактика стоматологических заболеваний. — М.: Медицина, 1986. — 210 с.
6. Гулидов И.А. // Вопр. онкол. — 1991. — Т. 37, № 5. — С. 520–527.
7. Гулидов И.А. // Мед. радиол. и радиац. безопасн. — 1995. — № 2. — С. 24–27.
8. Бердов Б.А. и соавт. // Вопр. онкол. — 1995. — № 2. — С. 94–96.

В.С. Іванкова, Г.М. Шевченко,
Т.В. Хруленко, О.С. Бондарук,
Т.В. Удатова, Л.М. Барановська

Інститут онкології АМН України (Київ)

Роль бонепосу в паліативному хемопроменевому лікуванні генералізованих форм раку жіночої репродуктивної системи з метастатичним ураженням скелета

The role of Bonephos in palliative chemotherapy for generalized cancer of female reproductive system with metastases to the skeleton

Раку грудної залози (РГЗ) властива виражена тропність до кісткової тканини. У 49–80 % хворих прогресування пухлинного процесу супроводжується метастатичним ураженням скелета [1]. Нерідко це поєднується з виникненням рецидивів у первинному осередку та метастазів у інших органах.

На жаль, не існує вірогідних статистичних даних про частість метастазування раку шийки матки (РШМ) та раку тіла матки (РТМ) у кісткову систему. Проте багаторічний досвід відділення променевої терапії Інституту онкології АМН України свідчить, що генералізовані форми РШМ і РТМ

часто супроводжуються остеолітичними метастатичними процесами в поперековому, грудному відділах хребта, ребрах та кістках таза.

Традиційним засобом лікування кісткових метастазів є променева терапія (ПТ). Промєневе лікування солітарних метастазів може проводитися за радикальною програмою. При дисемінованих процесах необхідно обмежитися паліативним утручанням з метою знеболювання та стабілізації процесу. Стійкого клінічного ефекту можна досягти, лише застосовуючи комплекс засобів, який охоплює:

а) локальну терапію (дистанційну промєневу терапію (ДПТ), за необхідності — паліативне оперативне втручання);

б) системну терапію (поліхемотерапію (ПХТ), гормонотерапію (ГТ), бісфосфонати);

в) комплекс симптоматичних терапевтичних засобів, спрямованих на усунення негативних проявів захворювання, полегшення загального стану хворих.

Особливе місце в лікуванні метастазів скелета посідають коректори обміну кісткової тканини і, насамперед, бісфосфонати — синтетичні аналоги неорганічного компонента кісткового матриксу [2–4]. Одним з представників цієї групи препаратів є динатрію клодронат тетрагідрат, або бонєфос (Schering AG, Німеччина). Потужний інгібітор резорбції кісткової тканини бонєфос значно зменшує частість розвитку ускладнень при остеолітичних ураженнях кісток [5–7].

Хворих для дослідження ми відбирали за такими критеріями:

наявність верифікованого раку органів жіночої репродуктивної системи;

солітарних або множинних метастатичних уражень скелета;

вираженого больового синдрому.

Об'єктом дослідження були 95 пацієнток, що хворіли на РГЗ, РТМ або РШМ, які, залежно від способу лікування, були поділені на дві групи. З них 57 складала 1-шу, досліджувану групу, яка отримувала паліативні курси ПТ та хемопромєневої терапії в поєднанні з бонєфосом. До 2-ї, контрольної групи, входило 38 пацієнток, яким проводили паліативне промєневе та хемопромєневе лікування на фоні традиційних знеболювальних медикаментозних препаратів. Середній вік хворих 1-ї групи — 52,3 року (43–76 р.). У 38 з них діагностовано солітарні кісткові метастази, у 19 — множинні. Метастатичний процес переважно локалізувався в хребцях (35 хворих), стегнових та тазових кістках (відповідно у 9 та 13). У 19 осіб метастатичне ураження кісткового апарату розвивалося на фоні рецидиву в первинному осередку, у 23 поєднувалося з метастазами у лімфатичні вузли, в 15 — з ураженням легень. Середній вік хворих 2-ї групи — 50,1 року (41–68 р.). У 27 з них діагностовано солітарні метастази в скелет, у 11 — множинні. Локальний рецидив мав місце у 18 хворих, органні метастази — в 5, метастатичний процес в лімфовузлах — у 15. Домінуючими клінічними симптомами у пацієнток обох груп були

біль і більш чи менш виражені порушення моторної функції. Патологічні переломи хребців і стегнових кісток, що спричиняли майже повну іммобілізацію хворих, відзначено в 13 осіб 1-ї та у 9 2-ї груп. Протягом тривалого часу всі хворі змушені були приймати анальгетичні препарати в граничних добових дозах.

Діагностику метастатичних уражень кісткової системи здійснювали за допомогою сучасних засобів візуалізації: рентгенологічних досліджень, комп'ютерної і магнітнорезонансної томографії та остеосцинтиграфії. До початку лікування всім хворим проводили комплексне обстеження з метою уточнення обсягу прогресування пухлинного процесу та з'ясування їх загального стану.

Ефективність лікувальних заходів визначали:

за ступенем анальгезувального ефекту;

ступенем регресії кісткових метастазів та наявністю репаративних процесів у осередках остеолітичної деструкції;

наявністю чи відсутністю нових метастатичних осередків у скелеті;

токсичними проявами лікування;

впливом на якість життя обстежуваних.

Моніторинг ефективності лікування охоплював клінічне спостереження за хворими протягом лікувального процесу та після його завершення, динамічний аналіз гематологічних показників, даних біохімічного дослідження і реологічних властивостей крові, а також рентгенологічний контроль, включаючи комп'ютерну томографію, та радіоізотопні обстеження.

Анальгезувальний ефект лікування, моторну функцію, якість життя хворих оцінювали за шкалою Карновського і 5-бальною системою оцінки інтенсивності больового синдрому [8]. Наслідки лікування оцінювали як добрі при 60–100 % за шкалою Карновського та 0–1 бал за системою оцінки болю та необхідності прийому анальгетиків; як частковий — відповідно 40–50 % і 2–3; без ефекту — 10–30 % та 4. Стан метастатичного процесу в скелеті контролювали за 1,5–2 місяці після завершення лікування та кожні наступні 3 місяці.

Дистанційну ПТ проводили на апаратах РОКУС з енергією 1,25 МеВ та лінійному прискорювачі електронів Mevatron КД2 (Siemens, Німеччина) з енергією гальмівного випромінювання 6 МеВ. Розміри полів опромінювання та їх кількість залежали від локалізації і поширеності метастатичних процесів у кістках. Топометричну підготовку виконували на симуляторі Simview (Siemens, Німеччина).

Паліативні курси ДПТ проводили за традиційною в подібних ситуаціях методикою — разова осередкова доза (РОД) становила 3 Гр, опромінювання проводили щоденно 5 разів на тиждень, сумарно до 30 Гр на патологічний осередок. При не надто поширених солітарних метастазах у кістки та відсутності інших ознак прогресії ДПТ мала агресивніший характер, сумарні осередкові дози (СОД) визначали індивідуально, в процесі лікування вони були наближені до канцерцидних.

Лікування бонефосом розпочинали з внутрішніх 90-хвилинних інфузій препарату, які проводили щоденно протягом 5 діб, РОД — 300 мг, СОД — 1500 мг. Надалі хворі приймали бонефос перорально разовою дозою 900 мг двічі на добу.

Пацієнткам з локальними рецидивами у первинному осередку, які не підлягали повторному опромінюванню, та особам з вісцеральними метастазами за відсутності протипоказань, зумовлених поширеністю процесу і незадовільним загальним станом, проводили системну ПХТ, хворим на РГЗ та РТМ — за модифікованою системою САФ (доксорубіцину гідрохлорид, циклофосфамід, фторурацил) та СМФ (циклофосфамід, метотрексат, фторурацил). Хворим на РШМ внутрішньо вводили дисплатин, блеоцин, фторурацил. Разові дози препаратів, кількість лікувальних циклів визначалися клінічною доцільністю, станом пацієнток та наявністю токсичних проявів попереднього лікування.

Системну ПХТ проводили на фоні гіпергідратації і форсованого діурезу. Застосовували антиеметичні засоби, спазмолітики та інші профілактичні та коригувальні препарати.

Протягом лікування всі пацієнтки, залежно від конкретної клінічної ситуації, отримували так звану терапію супроводу.

Усі хворі задовільно перенесли заплановане лікування й отримали його в повному обсязі. Аналіз знеболювальної дії та впливу на якість життя хворих свідчить, що у пацієнток 1-ї групи добрий ефект спостерігався в 90 % випадків, у осіб 2-ї групи — в 58 %, частковий — у 10 % та у 42 % відповідно. Анальгезувальний ефект у жінок, що отримували ПТ на фоні клодронової кислоти, спостерігався відразу після внутрішніх інфузій препарату. Більшість хворих цієї групи (67 %) мали змогу зовсім відмовитись або істотно знизити дозу анальгетичних препаратів.

Стійкий, протягом 6–9 місяців, анальгезувальний ефект відзначався в 74 % осіб 1-ї групи. У 32 % хворих контрольної групи перші 4–5 сеансів ПТ супроводжувалися посиленням больового синдрому, що, певно, пояснюється набряканням тканин у зоні опромінення та активацією кінінової системи внаслідок остеолітичних процесів, зумовлених опроміненням. Помітний знеболювальний ефект у хворих 2-ї групи спостерігався наприкінці курсу променевого лікування (у 23 випадках) та через певний час по його завершенні (у 15 осіб).

Усі хворі 1-ї групи в кінці ПТ відзначали поліпшення загального стану, нормалізацію сну, відновлення моторної функції.

Таким чином, можна твердити, що одночасне застосування бонефосу і ПТ сприяє прискоренню знеболювального ефекту, відновленню рухової активності та позитивно впливає на якість життя хворих.

Моніторингові дослідження через 1,5–2 місяці після завершення лікування визначили прискорення процесів ремінералізації уражених кісток у хворих досліджуваної групи. Склеротичні репаративні зміни

виявилися в 51 %, тоді як у контрольній групі за цей термін такі процеси мали місце лише у 12 %.

Консолідація патологічних переломів хребців зареєстрована у 33 % хворих 1-ї групи та у 16 % 2-ї.

У пацієнток досліджуваної групи при спостереженні протягом 10–12 місяців не виявлено жодного випадку прогресування метастатичного процесу в скелет, у 19 % хворих контрольної групи з'явилася прогресія.

Динамічне спостереження за перебігом лікувального процесу не виявило токсичних проявів лікування, що перевищували 6 II ступінь токсичності. Наприкінці курсу ПТ у 35 % хворих 1-ї групи та у 39 % 2-ї спостерігалася нестійка лейкопенія I ступеня токсичності, у 28 % пацієнтів 1-ї та у 29 % 2-ї групи — лейкопенія II ступеня токсичності. Вираженість і термін появи цих ускладнень залежали від розмірів, локалізації та кількості зон опромінення. Слабка та помірно виражена нудота спостерігалась у 36 % хворих досліджуваної та у 30 % контрольної груп. Ці негативні симптоми легко усувалися прийомом метоклопраміду.

У 49 % пацієнток поєднання перорального прийому бонефосу й опромінювання супроводжувалося незначними диспептичними явищами (рідкий кал, метеоризм).

Дерматит I ступеня токсичності та незначний дерматофіброз (переважно в ділянках опромінення метастатичних уражень хребта) діагностовано в 42 % хворих 1-ї та 40 % 2-ї груп.

Жодних проявів нефротоксичності у пацієнток, що отримували клодронову кислоту в поєднанні з ПТ, не виявлено.

Отже, застосування бонефосу при променевої та хемопроменевої терапії у хворих на генералізовані форми раку жіночої репродуктивної системи прискорює реалізацію стійкого анальгезувального ефекту, позитивно впливає на якість життя хворих, а бонефосу в поєднанні з ПТ сприяє прискоренню процесів ремінералізації кісткового матриксу та консолідації патологічних переломів кісток, уражених метастатичним процесом.

Тривалий прийом бонефосу запобігає поширенню метастатичних процесів у кістковій системі і може використовуватися з метою профілактики остеолітичних процесів у скелеті при наявності такого ризику. Застосування бонефосу при променевої та хемопроменевої терапії не збільшує частоту виникнення та ступінь вираженості токсичних проявів лікування.

Література

1. Parker S.L., Tong T., Bolden S. et al. // *CA Cancer J. Clin.* — 1996. — Vol. 46. — P. 5–27.
2. Hoegler D. // *Curr. Probl. Cancer.* — 1997. — Vol. 21. — P. 129–183.
3. Foley K.M. *Supportive care and the quality of life of the cancer patient.* In: DeVila V.T. Jr. Hellman S., Rosenberg S.A. (eds), 1993 // *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* — 4th ed.: Philadelphia, Pa: JB Lippincott Co. — P. 2434–2444.
4. Kaplani L.A., Pesce A.J. // *Clinical chemistry — theory, analyses and correlation* / C.V. Mosby Company. — St. Louis., 1989 — P. 865–869.

5. Hortobiigyi G.N. // *Cancer*. — 1994. — Vol. 74, Suppl. 1. — P. 416–423.
6. Boissier S., Magnello S., Frapparl L., Ciiyii B., Ebelino F., Deliniis P., Cleyirdni P. // *Cancer Res*. — 1997. — Vol. 57. — P. 3890–3894.
7. *Матеріали 10-ї Європ. конф. по пробл. рака ЕССО 10 (Вена, 12–16 сент. 1999 г.)*. — Вена, 1999. — С. 9–13.
8. Fuster D., Herrahz R., Vidal S. et. al. // *Nucl. Med. Communicat.* — 2000. — Vol. 21. — P. 623–626.

В.П. Івчук, М.В. Живецька,
Т.І. Чеботарьова, Д.А. Лазар,
В.А. Романенко, Т.М. Валевахіна

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,

Київська міська онкологічна лікарня

Використання різних методів радіомодифікації в променевої терапії хворих на злоякісні пухлини ротової порожнини

The use of different methods of radiomodification in radiation therapy for oral malignancies

Рак слизової оболонки ротової порожнини (РСОРП) посідає одне з перших місць у структурі онкологічної захворюваності і становить серйозну проблему для ефективного лікування цього контингенту хворих. Перебіг захворювання та побічні ефекти, що виникають унаслідок традиційної терапії, супроводжуються тяжкими стражданнями пацієнтів. Зменшити страждання й поліпшити результати лікування можна при використанні найоптимальнішого методу терапії.

Провідне місце в лікуванні хворих на рак ротової порожнини посідає променева терапія (ПТ). Її застосовують як самостійний метод, а також у складі комбінованого та комплексного лікування.

Однак при радіотерапії не завжди можна досягти повної регресії пухлин. Разом із тим малий спектр відмінностей радіочутливості пухлини та навколишніх нормальних тканин призводить до розвитку променевих реакцій, ушкоджень та ускладнень. Тому пошук шляхів підвищення радіочутливості пухлин і, відповідно, ефективності їх лікування є актуальною проблемою радіобіології та радіаційної онкології. Одним із напрямів у вирішенні цієї проблеми є радіомодифікація (радіосенсибілізація) пухлини різними методами (гіпертермія, хемотерморадіомодифікація, внутріпухлинне введення радіомодифікатора, радіосенсибілізація малою дозою йонізуючого випромінювання).

Мета нашої роботи — вивчення впливу цих методів радіосенсибілізації на розвиток і перебіг променевих реакцій, ушкоджень, ступінь резорбції пухлини, найбільшчі результати лікування (1–2-річне виживання хворих).

Вплив зазначених методів радіомодифікації пухлин на ефективність ПТ вивчали у 55 хворих на РСОРП I–IVa стадій. Контрольну групу становили також

55 хворих, яким ПТ проводили без радіомодифікації пухлин (табл. 1).

Пацієнти були віком 39–79 років (середній вік $55,3 \pm 8,2$ року), чоловіків — 97, жінок — 13. Пухлинне ураження язика було в 39 хворих, слизової оболонки дна порожнини рота — в 71 пацієнта.

У всіх обстежених діагноз морфологічно верифікований; гістологічно визначений плоскоклітинний рак.

Таблиця 1 — Розподіл хворих за поширеністю пухлинного процесу

Діагноз, ст.	Кількість хворих			
	основна група		контрольна група	
	абс.	%	абс.	%
I	2	3,6	2	3,6
II	29	52,7	26	47,3
III	15	27,3	20	36,4
IV	9	16,4	7	12,7
Разом	55	100	55	100

За поширеністю пухлинного процесу та методами лікування хворі в обох групах були порівнянними (табл. 1, 2).

Таблиця 2 — Методи променевого лікування хворих

Метод радіотерапії	Кількість хворих			
	основна група		контрольна група	
	абс.	%	абс.	%
ДПТ	49	89	50	90
ППТ	6	11	5	10
Разом	55	100	55	100

Дистанційну променеву терапію (ДПТ) здійснювали традиційним фракціонуванням. Ритм опромінювання 5 разів на тиждень. При поєднаній променевої терапії (ППТ) контактне опромінювання проводили аплікаційним методом на апараті АГАТ-ВУ. Разова доза складала 3–5 Гр на глибину основи пухлини. Ритм опромінювання — 2 рази на тиждень.

У хворих із сумнівним прогнозом опромінювання здійснювали з радіосенсибілізацією пухлини. Розподіл хворих за методом радіосенсибілізації пухлин наведений в табл. 3.

Таблиця 3 — Методи радіосенсибілізації пухлин у досліджуваній групі хворих

Метод радіосенсибілізації	Кількість хворих	
	абс.	%
Локальна гіпертермія	11	20
Локальна гіпертермія з попереднім внутріартеріальним введенням метотрексату (термохемотерадіомодифікація)	30	54,5
Внутріпухлинне введення метронідазолу	10	18,2
Сенсибілізація малою дозою йонізуючого випромінювання	4	7,3
Разом	55	100

Локальну гіпертермію пацієнтам проводили на апараті «Термотрон-РФ-8» (Японія) — високочастотній ємкісній гіпертермічній установці з частотою 8 МГц, двома електродами 2 рази на тиждень безпосередньо після сеансу радіотерапії. Пухлину нагрівали до 41–42 °С. Кількість сеансів 6–8 [1, 2].

У хворих, яким проводили термохеморадіомодифікацію, сеансу гіпертермії передувало внутріартеріальне введення (через катетеризовану язикову, лицеву чи поверхневу скроневу артерію) 10–15 мг метотрексату. Гіпертермію пухлини здійснювали протягом 30 хв, а ще через 30 хв після її закінчення проводили опромінювання пацієнтів. За курс лікування кількість сеансів термохеморадіотерапії становила 8–10 при сумарній дозі метотрексату 100–120 мг [3, 4].

Інтрамуральну радіосенсибілізацію пухлин здійснювали шляхом введення 0,5 %-ого розчину метронідазолу з розрахунку 0,4–0,6 мл на 1 см³ пухлинної тканини за 15–20 хв до опромінювання. Кількість внутріпухлинних уведень складала в середньому 4–6 залежно від ступеня регресії пухлини. При дистанційних методах лікування введення метронідазолу проводили після підведення дози на осередок 10–20 Гр. У хворих, яким лікували ППТ, радіосенсибілізацію використовували на другому етапі лікування [5, 6].

Радіосенсибілізацію пухлин низькими дозами йонізуючої радіації здійснювали так: РОД 2 Гр підводили з двох зустрічних полів — 0,1 Гр, а через 3 хв 0,9 Гр з кожного поля. Цей метод модифікації радіочутливості пухлини показав високу ефективність при радіотерапії рецидивних пухлин яєчників [7]. Ми його використали у випадках лікування пухлин з особливо несприятливим прогнозом.

Проведені дослідження та спостереження за хворими під час лікування показали, що радіотерапія в усіх пацієнтів супроводжувалася променевими реакціями та ушкодженнями (табл. 4).

Але зазначимо, що в осіб, які отримували ПТ в поєднанні з радіосенсибілізацією пухлини, істотно

підвищувалась її радіочутливість. Це дозволило зменшити СОД за курс лікування на 10–15 Гр порівняно з хворими, у яких радіотерапія проводилася без радіосенсибілізації (контрольна група пацієнтів).

При цьому також спостерігалось зменшення частоти і ступеня вираженості променевих реакцій та уражень. Останні легше піддаються купіруванню медикаментозними засобами.

Так, незначні болі, сухість у роті, зниження смакових відчуттів були практично в усіх хворих, але після закінчення ПТ ці функції в різні терміни відновлювалися. В пацієнтів із радіосенсибілізацією пухлини нормалізація слиновиділення наставала через 2–3 тижні, а в контрольній групі — через 3–5 тижнів, смакові відчуття відновлювалися через 4–6 і 6–8 тижнів відповідно.

Катаральний епітеліт спостерігався практично в усіх хворих. Приблизно в 2/3 хворих досліджуваних груп він трансформувався в зливний радіоепітеліт при дозі 60 Гр. А в 1/3 пацієнтів катаральні зміни купірували медикаментозними засобами. У контрольній групі при поглинутій дозі 65 Гр і більше ці зміни відзначались у всіх хворих. Однак на завершення курсу радіотерапії в кожного п'ятого пацієнта (21,8 %) розвинувся десквамативно-ерозивний епітеліт. В осіб із радіосенсибілізацією він не розвивався або ця патологія виникала у 2–5 разів рідше.

Через 4–6 місяців після закінчення лікування у 7 (12,7 %) із 55 пацієнтів обстежуваних груп було зафіксовано наявність індуративного набряку та фіброз підшкірно-жирової клітковини підборідно-підщелепної ділянки. В осіб контрольної групи ця патологія трапилася в 30,9 % випадків.

Слід також ураховувати, що зафіксовано значне підвищення ступеня регресії пухлини в пацієнтів досліджуваних груп (табл. 5). В осіб із радіосенсибілізацією пухлини повна регресія відзначена приблизно в 2/3 випадків, а в контрольній групі — лише в 41,8 % хворих. Найвищі показники повного розсмоктування пухлини були в хворих із внутріпухлинним введенням метронідазолу і при гіпертермії в поєднанні з внутріартеріальним введенням метотрексату. Ефективною виявилася також сенсибілізація пухлини низь-

Таблиця 4 — Розподіл хворих на РСОРП залежно від методів радіосенсибілізації та наявності променевих реакцій і ушкоджень

Група хворих за методом радіосенсибілізації пухлини	Кількість хворих	Променеві реакції та ушкодження, кількість хворих, абс./%				
		ксеростомія	катаральний епітеліт	зливний епітеліт	десквамативно-ерозивний епітеліт	індуративний набряк та фіброз жирової клітковини
Локальна гіпертермія	11	10/90,9	11/100	7/64	1/9,1	2/18,2
Термохеморадіотерапія	30	30/100	30/100	21/70	1/3,3	2/6,6
Внутріпухлинне введення метронідазолу	10	9/90	10/100	6/60	—	2/20
Сенсибілізація низькою дозою йонізуючої радіації	4	4	4	3	—	1
Контрольна група	55	55/100	55/100	55/100	12/21,8	17/30,9

Таблиця 5 — Безпосередні результати променевого лікування хворих на рак порожнини рота

Група хворих за методом радіосенсибілізації пухлини	Кількість хворих	Регресія пухлини, кількість хворих, абс./ %			
		повна	часткова	стабілізація	прогресування
Локальна гіпертермія	11	6/54,5	3/27,3	2/18,2	—
Термохеморадіотерапія	30	21/70	7/23,3	2/6,7	—
Внутріпухлинне введення метронідазолу	10	7/70	3/30	—	—
Сенсибілізація низькою дозою йонізуючої радіації	4	3	1	—	—
Разом	55	37/67,3	14/25,4	4/7,3	—
Контрольна група	55	23/41,8	14/25,4	10/18,2	3/5,45

Таблиця 6 — Одно-дворічне виживання хворих залежно від методу радіомодифікації пухлини

Група хворих за методом радіосенсибілізації пухлини	Кількість хворих	Виживання хворих, кількість пацієнтів, абс./ %	
		1 рік	2 роки
Локальна гіпертермія	11	8/72,7	5/45,5
Термохеморадіотерапія	30	26/80,7	20/66,7
Внутріпухлинне введення метронідазолу	10	10/100	7/70
Сенсибілізація низькою дозою йонізуючої радіації	4	4	—
Разом	55	48/87,3	32/58,2
Контрольна група	55	31/56,4	19/34,5

кою дозою йонізуючої радіації, що узгоджується з даними літератури [7].

Часткова резорбція пухлини була однаковою в пацієнтів обстежуваної та контрольної груп. Однак через 6–8 місяців після закінчення ПТ у 3 (5,45 %) пацієнтів контрольної групи відзначено прогресування пухлинного росту, чого не трапилося в хворих, яким радіотерапію проводили в поєднанні з радіосенсибілізацією пухлини.

Таким чином, радіосенсибілізація пухлини значно підвищує ефективність радіотерапії. При цьому також зменшуються частота й ступінь вираженості променевих реакцій і ушкоджень.

Цікаві дані отримані при вивченні 1–2-річного виживання хворих в обстежуваних і контрольній групах (табл. 6). Так, із 55 пацієнтів, яким ПТ проводили з радіосенсибілізацією пухлини, 1 рік живі 48 (87,3 %), а в контрольній групі — 31 (56,4 %). Як можна побачити з табл. 6, особливо ефективною є радіосенсибілізація з внутріпухлинним введенням модифікатора. Слід зазначити, що з 4 осіб, яким сенсибілізацію пухлини проводили низькою дозою йонізуючої радіації, всі живі й перебувають під спостереженням протягом 1 року.

При вивченні 2-річного виживання пацієнтів обстежуваних і контрольної груп відзначено, що цей показник на 11–35 % вище в осіб, яким радіотерапія проводилась із сенсибілізацією пухлини, в порівнянні з хворими контрольної групи. В цілому 2-річна виживаність пацієнтів обстежуваних груп на 23,7 % вища, ніж у хворих контрольної групи.

Як показує наше дослідження, застосування різних методів радіосенсибілізації пухлини при ПТ хворих

значно підвищує чутливість пухлини до променевого впливу та, відповідно, її локальний контроль.

При поєднанні ПТ із радіомодифікацією зменшуються також частота і ступінь вираженості променевих реакцій та ушкоджень і разом із тим підвищується ефективність ПТ.

Отже, можна відзначити, що ПТ хворих на РСОРП із застосуванням різних методів радіомодифікації покращує безпосередні й найближчі результати лікування. При поєднанні ПТ із радіосенсибілізацією пухлин зменшуються частота і ступінь вираженості променевих реакцій і ушкоджень. Використання радіомодифікації при ПТ покращує ефективність лікування та якість життя хворих.

Література

1. Воробьев Ю.М., Джарадет И. // *Мед. радиол.* — 1992. — № 11–12. — С. 4–5.
2. Kurpeshev O.K., Kopplannikov A.G. *Hyperthermia for tumor therapy.* — XVth Int. Symp. On Clinical Hyperthermia. — Lyon, 1992. — P. 91.
3. Борисов В.И. // *Нижегородск. мед. журн.* — 1995. — № 2–3. — С. 34–36.
4. Чешук В.Е., Кравченко А.В., Лобанова О.Е. и др. *Локальная гипертермия баллончиковыми электродами в комбинированном лечении местнораспространенного рака слизистой оболочки ротовой полости и нижней губы.* // *Наук.-практ. конфер. «Онкология XXI»:* Тези доп. — К., 2003. — С. 243–244.
5. Івчук В.П., Живецька М.В., Валевахіна Т.М. // *УРЖ.* — 2003. — Т. XI, вип. 2. — С. 185–186.
6. Івчук В.П., Чеботарьова Т.І., Валевахіна Т.Н. та ін. // *УРЖ.* — 2002. — Т. X, вип. 3. — С. 270–272.
7. Сухіна О.М. *Роль і місце променевої терапії в комплексному лікуванні раку яєчників: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.* — К., 2002. — 37 с.

В.В. Кизим, В.В. Толчинський,
Н.Г. Мироненко

Донецький медичний університет,
Інститут невідкладної та відновної хірургії
ім. В.К. Гусака АМН України (Донецьк)

Інформаційна технологія в класифікації раку гортані Information technology in laryngeal cancer classification

Новоутвори органів вуха, горла й носа є актуальною проблемою як у клінічному, так і в соціально-економічному аспектах. Захворюваність на рак гортані (РГ) залишається досить високою і має тенденцію до зростання, досягаючи 6,1 на 100 тис. населення.

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності застосування інформаційної технології в класифікації РГ та у виборі оптимальної тактики лікування. Було проведено ретроспективний аналіз 1324 історій хвороб хворих на РГ, які перебували на лікуванні в оториноларингологічній клініці Інституту невідкладної та відновної хірургії ім. В.К. Гусака АМН України в 1993–2003 рр., а також дані катамнезу, надані як база даних медичної експертної системи (МЕС). За статтю й віком пацієнти розподілилися таким чином: 1271 чол., 53 жін., середній вік яких склав 58,6 р. (від 18 до 84 років). При гістологічному дослідженні пухлин у 98,6 % випадків виявлено плоскоклітинний зроговілий рак.

Пухлинний процес мав таку локалізацію: 784 (59,2 %) — вестибулярна, 371 (28,0 %) — складковий, 66 (5,0 %) — підскладковий відділи. У 103 (7,8 %) первинний пухлинний осередок локалізувався в гортаноглотці.

Оперативні втручання різного об'єму на первинному осередку та шляхах метастазування були виконані 1186 хворим (хордектомія — 187, розширена хордектомія — 96, резекція гортані — 171, субтотальна резекція гортані — 140, ларингектомія — 460, ларингектомія з реконструктивними голосоутворювальними операціями — 59).

Всі хворі одержували післяопераційний курс променевої терапії.

При комбінованому лікуванні РГ I стадії 5-річна виживаність склала 84,5 %, при II ст. — 64 %, при III ст. — 56 %, IV ст. — лише в 25 % пацієнтів.

При виявленні онкологічного захворювання гортані перед онкологом постають такі завдання:

з'ясувати й уточнити локалізацію і поширення пухлинного процесу;

скласти індивідуальний план лікування хворого; обрати оперативну тактику (об'єм видалених тканин, етапність та послідовність втручання, вид реконструктивної операції);

спрогнозувати онкологічну ефективність та функціональні результати;

спрогнозувати трудову та соціальну реабілітацію пацієнта;

визначити економічні витрати на лікування даного хворого.

Основною метою розробки експертної системи є підвищення якості допомоги оториноларингологічним онкологічним хворим шляхом автоматизованого оперативного збирання й обробки інформації, формування бази даних і бази знань, оптимізації методів лікування [1].

Специфічними функціями інформаційної системи, які збігаються з професійною діяльністю лікаря, є збирання даних про хворого (скарги, анамнез, дані об'єктивних методів дослідження); допомога в постановці діагнозу й запису його в базу даних; допомога в призначенні додаткових методів дослідження й оцінка їх результатів, допомога в призначенні лікувальних заходів і збирання даних про результати лікування; оцінка ефективності лікування й прогнозування стану пацієнта. При цьому логіка функціонування системи збігається з логікою роботи лікаря, а основні функції — з основними видами його діяльності.

До неспецифічних функцій системи можна віднести завдання підготувати облікову й звітну документацію, підрахувати економічні витрати для проведення лікувального процесу.

Для успішного функціонування МЕС її об'єкти мають бути класифіковані певним чином. У вітчизняній та іноземній літературі неодноразово обговорювалися недоліки існуючих класифікацій РГ [2], і досі досить складним залишається завдання об'єктивізувати характер поширення пухлини гортані. Різне трактування авторами застосовуваних класифікацій нерідко спричиняється до отримання суперечливих даних.

Докладна класифікація пухлин гортані, запропонована М.Г. Барадуліною та співавт. (1971), найповніше відбиває морфологічні та клініко-анатомічні аспекти пухлин гортані. Разом із тим, її застосування в сучасних інформаційних системах видається проблематичним через громіздкість і можливість суб'єктивного трактування деяких її положень. У свою чергу, міжнародна класифікація TNM є доволі схематичною й не дозволяє конкретизувати важливі клінічні та клініко-анатомічні аспекти пухлинного ураження гортані [3–5].

У зв'язку з тим, що застосовані як вітчизняні, так і міжнародна класифікація є малоінформативними в плані вибору оперативної тактики, онкологи-оториноларингологи мають додатково описувати локалізацію й поширеність пухлини всередині гортані.

Щоб розв'язати зазначені протиріччя, на наш погляд, найоптимальніше застосувати уніфіковане схематичне зображення пухлини гортані на підставі графічної моделі органа. Наведена таким чином інформація може бути застосована в МЕС, що дозволяє накопичувати й зберігати дану інформацію, виконувати її автоматичне опрацювання, обмінюватися нею між різними медичними закладами, ефективно здійснювати підготовку фахівців [6].

Аналіз результатів лікування хворих на РГ показує, що захворюваність на РГ, розподіл за статтю й віком, а також згідно з локалізацією в динаміці за 10 років практично не змінилися. На попередньому рівні зберігається й 5-річна виживаність хворих. Разом з тим, зросла кількість функціональних органозберігальних та органовідновних операцій. На нашу думку, досягнення більш високих функціональних результатів у комбінованому лікуванні РГ зі збереженням існуючого рівня онкологічної ефективності можливе при застосуванні сучасних інформаційних технологій.

Література

1. Кизим В.В. // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. — 2001. — № 6. — С. 17–22.
2. Лапченко С.Н., Рево В.В., Чесноков А.А. Реконструкція гортани после субтотального ее удаления. — М.: Медицина, 1987. — 192 с.
3. Rucci L., Gammata L., Simonetti L., Cirri M.B. // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. — 1998. — Vol. 107, № 12. — P. 1038–1045.
4. Ferlito A., Rinaldo A. // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. — 2000. — Vol. 257, № 3. — P. 168–173.
5. Remacle M., Eckel H.E., Antonelli A. et al. // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. — 2000. — Vol. 257, № 4. — P. 227–231.
6. Кизим В.В., Лысенко Ю.Г., Маншилин К.Н. // Вестн. неотлож. и восстановит. мед. — 2003. — Т. 4, № 1. — С. 58–61.

В.В. Квеладзе, А.В. Важенин,
Т.А. Васильева, О.А. Гладков

Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Радиационная онкология и ангиология» Южно-Уральского научного центра РАМН (Россия, Челябинск),

Челябинский областной онкологический диспансер

Индукционная полихимиотерапия в лечении местнораспространенного рака шейки матки Induction polychemotherapy in treatment of local cervical cancer

С конца 1998 г. в ЧООД проводится исследование, целью которого является сравнение эффективности многокомпонентного лечения местнораспространенного рака шейки матки (МРРШМ) в условиях индукционной ПХТ на основе анализа 1-, 2-, 3-летней выживаемости.

В исследование включено 87 больных в возрасте от 20 до 60 лет. Все больные имели МРРШМ (Т3N0M0, Т3N1M0) и закончили лечение по радикальной программе.

Наиболее активными на первом этапе комбинированного и комплексного лечения мы считаем следующие комбинации химиопрепаратов:

1) ломустин +ФР и ФР (при плоскоклеточном раке);

2) САР (при железистом и железисто-плоскоклеточном раке).

В зависимости от степени резорбции первичной опухоли больные разделены три группы:

1-я группа — 30 больных с частичной (более 50%) резорбцией (ЧР) первичной опухоли после 2 курсов ПХТ. На втором этапе 12 женщин получили курс предоперационного облучения. Далее всем выполнено оперативное вмешательство в объеме экстирпации матки с придатками с лимфаденэктомией или операция Вертгейма с последующим послеоперационным облучением;

2-я группа — 36 больных с ЧР (более 50%) первичной опухоли после двух курсов ПХТ. Затем было выполнено сочетанное лучевое лечение по расщепленному курсу;

3-я группа — 21 больная с ЧР первичной опухоли после ПХТ менее 50%. На первом этапе проведено 1 или 2 курса ПХТ, на втором этапе — сочетанное лучевое лечение.

Исследуемые группы сопоставимы по возрасту и морфологической структуре опухоли. Следует отметить, что во 2-ю и 3-ю группы вошли больные с объемом поражения более 150 см³ (таблица объемов поражения Гобелова — Жаринова).

Выживаемость в трех представленных группах отражена в таблице.

Выживаемость в группах химиолучевого лечения рака шейки матки

Группа	Вид лечения	Выживаемость, %		
		1 г.	2 г.	3 г.
1	ПХТ + операция + ЛТ	96	72	58
2	ПХТ + ЛТ	91	84	73
3	ПХТ без эффекта + ЛТ	83	50	25

Мы изучили степень патоморфоза в 1-й группе: у 33% (10 больных) отмечен патоморфоз IV степени или полная резорбция опухоли.

У 53% (16) отмечена ЧР опухоли и из них у 25 % верифицированы опухолевые эмболы в сосудах. Трехлетняя выживаемость в этой группе составила 58%. Причиной смерти больных было прогрессирование заболевания.

Во 2-й группе выживаемость составила 73%. Причиной смерти больных были неизлеченность (5); прогрессирование процесса через 1 год (1); судьба троих неизвестна; 27 человек живы.

В 3-й группе выживаемость составила 25%. У всех больных отмечен значительный местнораспространенный объем поражения. Влияние на проводимые курсы ПХТ было незначительным.

При местнораспространенных процессах индукционная ПХТ является необходимым этапом лечения и уменьшает объем первичной мишени, позволяя улучшить условия проведения последующего сочетанного лучевого лечения.

При МРРШМ, несмотря на явно положительную динамику, необходимо проводить тщательный отбор больных для хирургического лечения. Отсутствие эффекта от ПХТ значительно ухудшает прогноз у данной категории пациентов, выживаемость в этой группе самая низкая.

В.А. Ковтун, В.М. Лукашенко,
А.В. Чорнобай, А.П. Шпигун,
Л.М. Матюха, М.Н. Василенко

Українська медична стоматологічна академія
(Полтава)

Полтавський обласний клінічний онкологічний
диспансер

Оптимізація комплексного лікування первинного місцевопоширеного і метастатичного раку грудної залози Optimization of complex treatment for locally advanced and metastatic breast cancer

Дані більшості дослідників свідчать про те, що майже половина хворих на рак грудної залози (РГЗ) вперше звертаються по лікувальну допомогу на III–IV стадіях хвороби, коли йдеться про місцевопоширений РГЗ (ПРГЗ) і (або) метастатичну форму (МРГЗ).

Поняття місцевопоширений РГЗ охоплює: пухлини великих розмірів — понад 5 см у найбільшому виміренні, первинні пухлини будь-якого розміру, що поширюються на шкіру грудної залози, викликаючи утворення виразок, набряку, чи супроводжуються появою сателітів у шкірі залози. Крім того, сюди входять пухлини будь-яких розмірів з прямим поширенням на грудну стінку, а також супроводжувані метастазами в зміщуваних або фіксованих один з одним чи з іншими структурами пахвових лімфатичних вузлів на боці ураження чи метастазами у внутрішні грудні чи надключичні лімфатичні вузли, що визначаються клінічно, на боці ураження.

Метастатичному РГЗ властива наявність віддалених метастазів (кістки, печінка, легені тощо). Його розглядають як хронічне захворювання, про що свідчать показники виживаності (ремсії до 5 і більше років). Можливості хірургічного і променевого лікування цих груп хворих обмежені, тому удосконалення методів медикаментозної терапії — вельми актуальна проблема клінічної онкології. Основними завданнями лікування МРГЗ і ПРГЗ є подовження життя, збільшення часу до прогресування захворювання, підтримання якості життя, а також зменшення розмірів пухлини, інвазивності та метастазування. Значне місце посідає хемогормонотерапія, що становить терапію вибору, особливо з появою останнім часом цілої низки препаратів, які дозволяють створити раціональні комбінації, які б забезпечували високу виживаність при збереженні якості життя хворих. Найширше застосовують схеми з використанням антрациклінів (доксорубіцину, ліподоксу, епірубіцину), які дозволяють домогтися ефекту щонайменше в двох третин пацієнток. При ПРГЗ велике значення має визначення індивідуальної чутливості пухлини до використовуваних протипухлинних агентів.

РГЗ — патогенетично гетерогенне захворювання, тому проведення певної терапії не може бути ефек-

тивним у всіх хворих. Проблему складає реальний план лікування як оптимальне послідовне застосування всіх лікувальних впливів з метою досягнення максимального ефекту й уповільнення, наскільки це можливо, прогресування захворювання з мінімальним токсичним ефектом. У цьому зв'язку уявлялося цікавим вивчення можливих шляхів підвищення ефективності лікування первинних хворих з поширеним метастатичним РГЗ.

Протягом року у відділенні хемотерапії (ХТ) Полтавського обласного клінічного диспансеру проліковано 34 хворих із ПРГЗ і МРГЗ, уперше виявленими на амбулаторному прийомі і раніше не лікованими. Вік пацієнток був 28–50 років, поширеність пухлинного процесу III–IV стадій (Т3–4a–d N1–3 M0–1). Характеристика пацієнток подана в табл. 1 і 2.

Таблиця 1 — Характеристика хворих із ПРГЗ і МРГЗ

Показник	Кількість спостережень, n = 34	
	абс.	%
Вік: середній, р.	28–60	
медіана, р.	44	
Менструальний статус:		
репродуктивний	5	14,7
пременопауза	18	52,9
менопауза	11	32,4

Таблиця 2 — Характеристика поширеності процесу

Форма раку	Прояв	Кількість	
		абс.	%
ПРГЗ	Ураження лімфатичних вузлів (надключичних, медіастинальних, контралатеральних) (T2–3N3M0–1)	13	38,4
	Місцевопоширений процес (T4a–dN1M0)	6	17,6
МРГЗ	Локалізація метастазів:		
	кістки скелета	4	11,8
	легені	3	8,8
	печінка	2	5,8
	дисемінація шкірою	3	8,8
	ураження 2 і більше органів	3	8,8

Місцевопоширеним процесом вважали первинну пухлину з проростанням шкіри, появою виразок, розпадом і нагноюванням і (або) таку, що займає більшу частину грудної залози — фіксовану до грудної стінки, з явищами поширеної інфільтрації навколишніх тканин, ознаками специфічного лімфангоїту.

Слід зауважити, що місцеве поширення процесу не виключало наявності віддалених метастазів, у таких випадках процес відносили до метастатичного. Питома вага хворих із ПРГЗ становила 55,9 % (19 пацієнток), з МРГЗ — 44,1 % (15 осіб), причому в останніх, як зазначалося вище, часто мало місце широке ураження грудної залози і лімфатичних

вузлів. Серед віддалених метастазів переважали ураження кісток, шкіри грудної клітки та передньої черевної стінки, легень, а також їх поєднання (див. табл. 2).

Діагноз раку обов'язково підтверджували цитологічно з первинного осередку і лімфатичних вузлів шляхом тонкоголкової аспіраційної біопсії, для діагностики вісцеральних метастазів використовували рентгенологічні методи (рентгенографію і КТ-дослідження), УЗД з прицільною пункцією осередків у печінці; при кісткових метастазах проводили радіоізотопне дослідження скелета.

План лікування хворих складали індивідуально, враховуючи вік, стан менструальної функції, поширеність процесу, можливість застосування в подальшому променевої терапії (ПТ) та (або) проведення оперативного втручання, а також прогнозовану виживаність.

Лікування починали з проведення курсу поліхемотерапії (ПХТ), використовували стандартні антрацикліновмісні схеми — FАС/FEС (флуороурацил 600 мг/м², доксорубіцин/епірубіцин 50 мг/м², циклофосфан 600 мг/м² — все в 1-й і 8-й дні введення), V/АСMF (вінкристин 2 мг у 1-й день/доксорубіцин 60–70 мг/м² у 1-й день, CMF у модифікації Bonadonna).

У репродуктивному періоді незалежно від ступеня поширеності процесу за відсутності явищ інтоксикації лікування прагнули починати з тубоварієктомії. Хірургічну кастрацію виконали у 3 з 5 пацієнток, в 1 випадку при ПРГЗ та в 2 — з МРГЗ із метастазами в печінку та яєчники, підтвердженими також інтраопераційно. На 7–9-ту добу після операції починали проведення ПХТ за схемою FАС, гормонотерапію інгібіторами ароматази — екзаместаном 25 мг/добу. Курси ПХТ повторювали кожні 3–4 тижні. Пацієнтці з ПРГЗ після 3 курсів ПХТ і ПТ методикою дрібного фракціонування було виконано радикальну операцію. Двом іншим хворим з МРГЗ у поєднанні з місцевопоширеним процесом і явищами інтоксикації проводили системну ПХТ схемою FАС і гормонотерапію золадексом і тамоксифеном.

У 6 хворих із ПРГЗ без ураження віддалених лімфатичних вузлів на початковому етапі лікування виконували катетеризацію внутрішньої грудної артерії крізь верхню надчеревну артерію доступом у відповідному підреб'ї для проведення регіонарної ПХТ. Інфузію хемопрепаратів проводили апаратним дозатором 5 днів щоденно в поєднаному режимі VАСMF (циклофосфан по 400 мг до СД 2000 мг, флуороурацил по 500 мг до СД 2000 мг, метотрексат по 50 мг у 1-й і 5-й дні до СД 100 мг. Циклофосфан розводили флуороурацилом і вводили в одному перфузійному шприці невеликим об'ємом із швидкістю 5–7 мл/год. протягом 4–5 год. Системно доповнювали введенням вінкристину 2 мг і доксорубіцину 60 мг/м² у 1-й день. Після проведення ВАПХТ у 3 пацієнток склалися умови для опера-

тивного лікування, їм одразу було виконано радикальну операцію з наступним післяопераційним курсом ПТ. Ще 3 хворим продовжено системну ПХТ режимом FАС.

При ураженні віддалених груп лімфатичних вузлів, яке мало місце в 13 пацієнток, методом вибору стала хемогормонопроменева терапія. Після проведення 2–3 курсів ПХТ у режимі FАС хворим призначали ПТ на осередок у грудній залозі та групи уражених лімфовузлів дрібними фракціями. В подальшому продовжували курси ПХТ, збільшуючи інтервал між ними до 6–8 тижнів.

Усім пацієнткам із МРГЗ проводили окремо хемогормонотерапію. Комбінацію хемотерапевтиків, крім антрациклінів, доповнювали: при метастатичному ураженні печінки — мітоміцином, 12 мг/м² у 1-й день введення, етопозидом, 60 мг/м² у 1, 3, 5-й дні введення; при метастазах у легені — цисплатином, 100 мг/м² у перший день введення; при метастазах у кістки — бісфосфонатами: зометою, 4 мг кожні 3 тижні чи бонефосом, 300 мг внутрішньо 5 днів з наступним прийманням per os 1600 мг/добу, а також паралельно проводили ПТ на осередок великими фракціями до осередкової дози 25 Гр.

У всіх випадках пацієнткам у пременопаузі та постменопаузі призначали тамоксифен, 40 мг/добу, потім по 500 мг двічі на тиждень, а також аромазин 25 мг/добу щоденно.

Клінічний загальний ефект зареєстровано в більшості пацієнток — 28 з 34, тобто 82,4 %. У 4 хворих із місцевопоширеним раком вдалося виконати радикальну мастектомію, і в даний час їм проводять ад'ювантну хемогормонотерапію. У всіх випадках із поширенням процесу у віддалені лімфатичні вузли спостерігався різний ступінь регресії, що проявлялося зменшенням або зникненням пухлини в грудній залозі, зменшенням розмірів лімфовузлів. Однак слід зауважити, що при повній регресії пухлини в первинному осередку ні в кого не вдалося досягти такого результату в уражених групах лімфатичних вузлів.

Хворі живі протягом року і продовжують хемогормонотерапію з подовженням інтервалів між курсами до 8 тижнів.

При МРГЗ у 2 жінок з метастатичним ураженням печінки, верифікованим цитологічно, при повторних КТ і УЗД відзначено повну регресію осередків. У всіх хворих із ураженням кісток зафіксовано зменшення чи зникнення больового синдрому, поліпшення функціонального стану (зростання мобільності пацієнтки, амплітуди рухів у хребті). Найгірші результати отримано при множинній локалізації метастатичних осередків, ураженні легень, шкіри в поєднанні з місцевим поширенням пухлини. Прогресування процесу зареєстровано в 17,6 % (6 з 34 хворих, усі з МРГЗ), з них протягом року померли 4 пацієнтки, 2 через виражену інтоксикацію проведено симптоматичну терапію. Загальна річна виживаність склала 88,2 % (30 з 34).

Лабораторні ознаки пригнічення функції кісткового мозку мали місце в 47 % хворих, які отримували хемотерапевтичне лікування, що за шкалою ВООЗ відповідало II–III ступеням гематологічної токсичності.

Таким чином, комплексне лікування при ПРГЗ і МРГЗ виявляється високоефективним, коли хемогормонотерапія є провідним методом лікування, істотним протипоказанням до якого може бути тільки виражена пухлинна інтоксикація. Поєднання системного і регіонарного введення хемопрепаратів у більшості випадків ПРГЗ дозволяє згодом виконати радикальну операцію. Адекватний вибір цитостатиків і гормонотерапії, залежно від ступеня поширеності процесу й менструальної функції, дає змогу досягти задовільних результатів у лікуванні даного контингенту хворих.

Література

1. Абашин С.Ю. // *Соврем. онкол.* — 2000. — Т. 2, № 4. — С. 4–7.
2. Борисов В.И., Сарибекян Э.Л. *Неоадъювантная химиотерапия рака молочной железы. // Новое в терапии рака молочной железы / Под ред. Н.И. Переводчиковой.* — М., 1998. — С. 43–47.
3. Важенин А.В., Ключина О.Н., Шарабура О.Н., Прокöpfeва О.В. *Симптоматическое химиолучевое лечение костных метастазов рака молочной железы // Тез. докл. Всерос. конфер. «Организация паллиативной помощи и методы лечения больных с распространенными формами злокачественных новообразований».* — М., 1995. — С. 73–74.
4. Возный Э.К., Буянов С.С. // *Маммол.* — 1993. — № 1. — С. 51–55.
5. Возный Э.К., Добровольская Н.Ю., Волкова Л.А., Гуров С.Н., Короткова С.В. // *Там же.* — 1995. — № 3. — С. 13–17.
6. Гарин А.М. *Сложные ситуации, трудные и спорные вопросы ведения и лечения больных раком молочной железы // Новое в терапии рака молочной железы / Под ред. Н.И. Переводчиковой.* — М., 1998. — С. 67–76.
7. Костишин Р.Д., Галайчук І.И. *Активна лікувальна тактика при карциномах молочної залози IV стадії // IX з'їзд онкологів України: Тези доп.* — К., 1995 — С. 259–260.
8. Летьягин В.П., Высоцкая И.В. *Первичный рак молочной железы (диагностика, лечение, прогноз).* — М., 1996. — 160 с.
9. Моисеенко В.М., Семглазов В.В., Тюляндин С.А. *Современное лекарственное лечение местно-распространенного и метастатического рака молочной железы.* — СПб: Грифон, 1997. — 254 с.
10. Machiavelly M.R., Romero A.O., Peres J.E. et al. // *Cancer. J. Sci. Am.* — 1998. — Vol. 4, № 2. — P. 125–131.
11. Hortobagyi G. N. *Options for treatment of metastatic breast cancer // ASCO — 1999. Atlanta: Educational book, 1999.* — P. 515–521.
12. Огнерубов Н.А., Летьягин В.П., Поддубная И.В. *Неоадъювантная химиолучевая терапия в комплексном лечении местнораспространенного рака молочной железы.* — Воронеж, 1993. — 72 с.
13. Огнерубов Н.А., Знаткова Н.А., Родина Т.П. *Возможности лучевой терапии в лечении костных метастазов рака молочной железы // Тез. докл. науч.-практ. конф. «Паллиативная медицина и реабилитация в здравоохранении».* — М., 1996. — С. 61–62.
14. Семглазов В.Ф. *Значение прогностических и предсказывающих факторов при выборе лечения у больных метастатическим раком молочной железы. Практ. онкол.* — 2000. — Т. 2. — С. 26–30.

І.Ю. Костинський, А.І. Дацун,
Ю.К. Вівчаренко, І.М. Остапак

*Івано-Франківська державна медична академія,
Івано-Франківський обласний клінічний
онкологічний диспансер*

Безпосередні результати комплексного лікування місцевопоширеного раку нижньоампулярного відділу прямої кишки із використанням радіомодифікації та сорбційної детоксикації

Immediate results of multimodality treatment for local low-ampular rectal cancer using radiomodification and sorption detoxication

Протягом останнього десятиріччя спостерігається тенденція до зростання у світі рівня захворюваності на рак прямої кишки (РПК).

Основним методом лікування хворих на РПК є хірургічний. Втім результати тільки хірургічного лікування є незадовільними: п'ятирічна виживаність не перевищує 40 %, а частота рецидивів сягає 30–60 % (В.І. Книш, 1987; G. Secco, 1989). Проведення комбінованого лікування із застосуванням променевої терапії (ПТ) в тому чи іншому варіанті разом із хірургічним утручанням покращує виживаність до 29,4 %, зменшує частоту рецидивів до 22,2 % при III стадії (В.І. Чиссов, 1988).

Проведення комплексного лікування у хворих на рак даної локалізації підвищує виживання при III стадії до 71,5 % та зменшує кількість рецидивів до 19,8 % (А.М. Галстян, 1989).

Останнім часом у багатьох онкологічних клініках та центрах проводяться дослідження з використанням радіомодифікації на променевому етапі лікування раку аноректальної локалізації в плані комбінованої та комплексної терапії. Застосовувані радіомодифікатори мають різні механізми дії (хемопрепарати, радіосенсибілізатори, НВЧ-терапія, гіперосмолярні розчини глюкози).

В нашому дослідженні з метою полірадіомодифікації ми застосовували хемопрепарати, введені ендолімфатичним шляхом, синглетно-кисневу терапію (СКТ), здійснювану за допомогою спеціальних медичних апаратів «МІТ-С» згідно з виробленою в нашій клініці методикою використання поєднаних режимів та способів опромінювання, а також застосування сорбційної детоксикації препаратом «Беласорб».

Наше дослідження проводилося з метою підвищити резектабельність у хворих на рак у нижньоампулярному відділі прямої кишки (НАПК). За даними А.З. Алексанян (1982), резектабельність III ст. при комбінованому лікуванні становить 53 %, при комплексному — 64 %.

За період 2001–2003 рр. було проведено комплексне лікування 24 хворим на рак НАПК.

Комплексне лікування пацієнтів здійснювали за такою методикою: на першому етапі проводилося хемопроменеве лікування, яке включало ендолімфатичне введення хемопрепаратів — 5-фторурацилу (750 мг через день до СОД 6–7 Гр) та цисплатини (30 мг одночасно з проведенням перших 3 фракцій телегамма-терапії (ТГТ) на пряму кишку). В ці дні проводили сеанси ТГТ фракціями по 4 Гр через день на пухлину прямої кишки до СОД 36 Гр. Пахові ділянки опромінювали 5 разів на тиждень фракціями по 2 Гр до СОД 34 Гр при неуражених пахових лімфатичних вузлах, при ураженні лімфовузлів — до СОД 40 Гр.

Опромінювання проводили на гамма-апаратах АГАТ-Р1 та ЛУЧ-1.

В дні опромінювання прямої кишки хворим проводили сеанси СКТ на апараті МІТ-С інтравектальним способом. До і після сеансу ТГТ хворі отримували перорально ентеросорбент «Беласорб» по 2 таблетки. Всього проводилося 9 сеансів СКТ. В кінці лікування оцінювали ефективність за шкалою ВООЗ. Через 3 тижні виконували хірургічне лікування.

За описаною методикою були проліковані 24 особи.

У табл. 1 наведені дані про поширення пухлинного новоутвору за системою TNM, а в табл. 2 відображено розподіл хворих за гістологічною структурою пухлини.

Таблиця 1 — Поширення пухлинного новоутвору

Стадія TNM	Кількість хворих, абс./%
T3N0M0	13/54
T3N1M0	3/12,5
T4N0M0	8/33,5
Разом	24

Таблиця 2 — Розподіл хворих за гістологічною структурою пухлини

Морфологічна структура пухлини	Кількість хворих, абс./%
Аденокарцинома різного ступеня зрілості	21/87
Плоскоклітинний рак різного ступеня зрілості	3/13

Наші клінічні спостереження показали, що всі хворі перенесли 1-й етап лікування без особливих ускладнень. Ми не зареєстрували значних змін з боку гематологічних показників. До кінця 1-го етапу лікування у 70 % хворих встановлено зменшення пухлинного процесу на понад 50 %. Регресія була більше

вираженою в хворих із аденокарциномою. Явища променевого ректиту I–II ст. спостерігалися в 27 %, III ст. — у 10 %, які повністю регресували за період 3-тижневої перерви внаслідок призначеного консервативного лікування (масляні мікроклізми, ректальні свічки, фітотерапія, актовегін в/м, комплекс вітамінів). Після перерви оперативне лікування було проведено у 23 пацієнтів. В одного хворого оперативне лікування не було виконано через тяжку супровідну патологію. В табл. 3 наведено дані про спосіб оперативних утручань.

Таблиця 3 — Спосіб оперативного втручання в спостережуваних хворих

Назва операції	Кількість хворих, абс./%
Черевно-промежинна екстирпація прямої кишки	16/69,5
Черевно-анальна резекція прямої кишки	2 /8,7
Колостомія	5/21,8
Разом	23

Показник резектабельності в даній групі становив 75 %.

При цьому під час проведення оперативного втручання особливих технічних труднощів не спостерігалося. Післяопераційні ускладнення, зокрема гнійно-запального характеру, виявлено в 13,2 %.

Радикально прооперованим хворим проводили післяопераційне патогістологічне дослідження видаленої пухлини за методикою Г.А. Лавнікової (1976), іншим виконували повторну біопсію з пухлини прямої кишки, результати наведені в табл. 4.

Таблиця 4 — Результати післяопераційного патогістологічного дослідження (повторна біопсія)

Ступінь патоморфозу	Аденокарцинома, абс./%	Плоскоклітинний рак, абс./%
I	1/4,7	—
II	4/19,4	1/33,3
III	10/47,6	1/33,3
IV	6/28,3	1/33,3

Отже, як можна відзначити, використання наведеної методики лікування місцевопоширеного раку нижньоампулярного відділу прямої кишки дозволяє досягти резектабельності до 75 %. Дані методики є вигідними в медичному та економічному плані, не потребують значних матеріальних витрат, що нині є актуальним. Застосування розроблених методик не погіршує технічних умов виконання операції та не підвищує частоти післяопераційних ускладнень.

В.Н. Королев, А.А. Фокин, А.В. Важенин,
Е.Ю. Кандакова

Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Радиационная онкология и ангиология» Южно-Уральского научного центра РАМН (Россия, Челябинск),

Челябинский областной онкологический диспансер

Опыт применения дистанционного облучения сосудистых мишеней для профилактики рестенозов оперированных артерий

The experience of distant irradiation of vascular targets for prevention of operated artery restenosis

Ежегодно дистанционной гамма-терапии (ДГТ) подвергается большое количество больных злокачественными опухолями. Однако такое лечение оказывается эффективным и в ряде случаев неонкологических заболеваний.

Гиперпластические рестенозы после хирургических манипуляций на артериальном русле — актуальная проблема в сосудистой хирургии. В зависимости от локализации и вида первоначальной операции частота рестенозирования достигает 70 %. Большая часть рестенозов связана с гиперплазией интимы. Ионизирующее излучение в силу цитостатического и цитолитического эффектов влияет на пролиферирующие гладкомышечные клетки неоинтимы, предотвращая развитие рестеноза.

Нашей целью было разработать рациональную методику и определить сроки подведения дистанционной гамма-терапии (ДГТ) с учетом радиобиологических особенностей реакции сосудистой стенки и синтетических пластических материалов, а также оценить эффективность применения ДГТ для профилактики гиперпластических рестенозов оперированных артерий.

Лечению подвергнуты 67 пациентов в возрасте 33–76 лет (в среднем 60,2 года) Структура по возрасту: 30–39 лет — 12,4 %, 40–49 лет — 14,8 %, 50–59 лет — 22,5 %, 60 лет и более 50,3 %. Структура по полу: мужчин 78 %, женщин 22 %. Больных с атеросклеротическим поражением артерий 52 (77,6 %), с патологической извитостью 7 (10,4 %), с опухолевой инвазией сосудов 8 (12 %). Выполнены следующие операции: каротидная эндартерэктомия с заплатой из политетрафторэтилена (ПТФЭ) — 10, каротидная эндартерэктомия с заплатой из аутоветны — 15, эверсионная эндартерэктомия из внутренней сонной артерии — 3, резекция внутренней сонной артерии с реимплантацией в общую сонную артерию — 6, удаление опухолей шеи с протезированием общей сонной артерии и внутренней сонной

артерии — 8, аортобифemorальное шунтирование — 4, перекрестное бедренно-бедренное шунтирование — 4, тромбэндартерэктомия из артерий нижней конечности — 13, баллонная ангиопластика подключичной артерии — 2, подмышечно-бедренное внеанатомическое шунтирование протезом из ПТФЭ справа — 1, резекция правой позвоночной артерии с реимплантацией в подключичную — 1 больному. В условиях ангиохирургического стационара выполняется хирургический этап лечения — сосудистая реконструкция. После заживления ран первичным натяжением с 10–14-го послеоперационного дня начинали лечение прямым полем 4 × 6–12 см, в основном амбулаторно. Количество полей облучения определяли количеством зон сосудистых реконструкций. Расчет глубины и точности локализации осуществляли с помощью симулятора и спирального компьютерного томографа «Tomoscan SR 5000». Глубина составляла для паховой зоны 3–4, для сонных артерий 2–3, для подключичных артерий — 4, для бедренно-подколенного сегмента 2–3 см. К зоне интереса подводили 5 фракций по 4 Гр в течение 5 дней до суммарной очаговой дозы (СОД) 20 Гр.

Срок наблюдения составлял 2–36 (в среднем 14,7) мес. Контролировали неврологический статус и проходимость артерий средствами ультразвуковой доплерографии, дуплексного сканирования, компьютерной томографии. Признаков аневризм, увеличения количества ранних или поздних инфекционных осложнений не отмечено. Гемодинамически значимые рестенозы (сужение > 50 % просвета артерии) встретились в 2 случаях. Противопоказаниями считаем нагноение послеоперационной раны и предшествующее лучевое лечение по поводу опухоли в зоне реконструкции. Относительные противопоказания: возраст больного до 18 лет, беременность (но у нас таких больных не было).

Изучено влияние применяемых доз облучения для используемых синтетических материалов. По данным литературы, изменения в пластине ПТФЭ наступают при дозе 1000 Гр (Радиационная стойкость органических материалов (справочник), 1986; А. Чарлзби, 1962; В. Воусе, 1982). Мы облучали образцы протезов в разных режимах с максимальной дозой 600 Гр за одну фракцию. Изменений не отмечено.

Таким образом, полагаем, что курс дистанционной гамма-терапии, проведенный на зоны реконструкции ветвей дуги аорты с СОД 20 Гр в сроки 10–14 дней после операции, не увеличивает частоту хирургических осложнений, легко переносится больным и представляется технически простым, эффективным и малозатратным методом профилактики гиперпластических рестенозов реконструированных ветвей дуги аорты.

Используемые дозы безопасны для применяемых синтетических материалов.

Д.А. Лазар, Т.І. Чеботарьова, В.П. Івчук,
В.Д. Розуменко, Т.М. Валевахіна

*Київська медична академія післядипломної
освіти ім. П.Л. Шупика,*

Інститут нейрохірургії

ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України (Київ),

Київська міська онкологічна лікарня

Просторово-часова оптимізація гамма-терапії пухлин головного мозку Spatiotemporal optimization of gamma-therapy for brain tumors

У структурі онкологічної захворюваності злоякісні пухлини головного мозку (ПГМ) посідають 9–10-те місце, що складає 4,6–5,3 на 100 000 дорослого населення України, та 6–7-ме серед причин смертності від злоякісних пухлин. Щорічно діагностується понад 3000 вперше виявлених пухлин даної локалізації. З них понад 60 % належать до гліом. Серед гліом головного мозку найчастіше трапляються гліобластоми (50 %) та анапластичні гліоми III–IV ст. злоякісності (40 %), рідше (10 %) діагностуються гліоми I–II ст. злоякісності [1–5].

Загально визнаною лікувальною тактикою є поєднання максимально радикального хірургічного втручання з післяопераційною променевою терапією (ПТ) і хемотерапією [2, 6, 7]. При цьому на об'єм хірургічного втручання впливають кілька факторів: гістологічна будова пухлини, її розміри, стан і вік пацієнта, але головне — це її локалізація. Наприклад, пухлини лобної частки, які діагностуються в 30 % пацієнтів, можуть бути вилучені практично цілком, тоді як пухлини інших локалізацій, з поширенням у підкірковій структурі мозку (70 % хворих), не підлягають радикальному хірургічному видаленню [3, 8, 9].

Результати хірургічного лікування пацієнтів із гліомами I–II ст. злоякісності можна вважати задовільними. Середня тривалість життя даної категорії хворих складає 8–10 років, тоді як з анапластичними гліомами досягає лише 7–9 міс., а при гліобластомах лише 4–6 міс. [4, 10–12]. Інфільтративний характер росту більшості ПГМ, міграція пухлинних клітин на значну відстань від пухлини, відсутність чітких границь між пухлиною і здоровою тканиною, залучення в патологічний процес функціонально і життєво важливих відділів роблять тільки хірургічне лікування не виправданим, тим більше що оперативне втручання в деяких випадках супроводжується ускладненнями, які можуть призвести до летального результату [2, 13, 14].

Променева терапія застосовується як обов'язковий компонент лікувальної програми при більшості первинних ПГМ. Абсолютно вона показана приблизно 80–85 % хворих із представленою патологією [2, 13, 14].

При опромінуванні ПГМ у переважній більшості випадків використовується методика традиційного

(класичного) фракціонування, за яку прийнята разова осередкова доза (РОД) 2 Гр і сумарна осередкова доза (СОД) 60 Гр при 5-денному циклі опромінування [15–17]. Однак на сьогодні класичне фракціонування не має належної біологічної бази, не відповідає радіобіологічним характеристикам пухлини і базується, головним чином, на емпіризм і зручності застосування [15, 16, 18]. Оптимальне фракціонування має бути варіабельним залежно від особливостей клітинної кінетики пухлини, її гістологічної форми та локалізації, а також конкретних клінічних завдань. Невисокі разові дози і — як наслідок — триваліші цикли опромінування слід застосовувати при лікуванні пухлин із низькою проліферативною активністю, а коротші курси із високими разовими дозами — при лікуванні пухлин із високою проліферативною активністю [2, 19, 20].

Різні дані відносно ПТ в нейроонкології спонукали нас провести дослідження, метою якого є пошук ефективніших методик опромінування даної категорії пацієнтів.

Проаналізовано результати лікування 326 хворих на первинні злоякісні ПГМ. Одинадцять пацієнтам виконане тільки хірургічне видалення пухлини, 95 одержували ПТ, 220 — тотальне або субтотальне видалення пухлини з післяопераційною ПТ; 217 пацієнтів одержували ПТ традиційним фракціонуванням, а 98 — із гіперфракціонуванням (ГФ) дози. З них у 18 гіперфракціоноване опромінування застосовували в самостійному варіанті, а у 80 — в післяопераційний період. Вік хворих коливався від 22 до 67 років. Кількість чоловіків і жінок приблизно однакова (53,3 % жін. і 46,7 % чол.). Розподіл хворих за нозологічними формами й методами лікування наведений у табл. 1. Морфологічно діагноз був підтверджений у 296 пацієнтів (90,8 %). В інших діагноз злоякісної ПГМ ставили на підставі клініко-інструментального обстеження (за даними анамнезу, огляду, КТ, ЯМР досліджень, радіоізотопної скінтиграфії). Всі хворі попередньо були проконсультовані нейрохірургом або невропатологом. Лікворощунтувальна операція була виконана 33 хворим.

Залежно від гістологічної структури пухлини, її локалізації, топографо-анатомічних даних поширення патологічного процесу, варіантів проведення ПТ хворі були розділені на 4 групи:

1-ша група — пацієнти з пухлинами низького ступеня злоякісності (гліоми I–II ст. злоякісності: астроцитома, пінеобластома, епендиміома, гермінома, олігодендрогліома) при традиційному опроміненні (42 пацієнти);

2-га група — пацієнти з пухлинами високого ступеня злоякісності (гліобластома, менінгосаркома, анапластична гліома III–IV ст. злоякісності) при традиційному режимі опромінування (127 хворих);

3-тя група — хворі з поширенням пухлини по субарахноїдальному простору (медулобластома, пінеобластома, епендиміома III–IV ст. злоякісності) при традиційному опроміненні (48 хворих);

Таблиця 1 — Розподіл хворих залежно від гістологічної форми пухлини і методу лікування

Нозологія	Вид лікування			Разом
	хірургічне	ПТ	хірургічне + ПТ	
Анапластична гліома I–II ст. зл.	6	3	19	28
Анапластична гліома III–IV ст. зл.	1	15	63	79
Гліобластома	3	20	79	102
Медулобластома	—	12	20	32
Епендиміома	—	3	13	16
Олігодендрогліома	—	2	11	13
Анапластична менінгіома	1	4	9	14
Менінгосаркома	—	3	6	9
Новоутвір злоякісний	—	33 ^ш	—	33
Разом	11	95	220	326

Примітка. ш — лікворозшунтувальна операція.

4-та група — пацієнти всіх гістологічних форм пухлини (1-ша–3-тя групи), яким опромінювання проводили з ГФ дози опромінення (98 хворих).

Променеву терапію виконували на гамма-терапевтичних апаратах АГАТ-Р1 і РОКУС-М у статичному режимі та в ротації. Вибір об'єму опромінення, разових і сумарних доз варіював залежно від групи пацієнтів.

У хворих 1-ї групи ПТ проводили з 2–3–4 локальних полів при РОД 2 Гр до СОД 38–42 Гр. До об'єму мішені включали пухлину і здорові тканини, розташовані на відстані 3–4 см від визначених границь пухлини за даними КТ чи ЯМР досліджень. Потім поле зменшували до 1–2 см від меж пухлини і СОД доводили до 56–60 Гр. При добрій переносності ПТ лікування проводили за один етап, а при клінічних ознаках підвищення внутрічерепного тиску розподіляли на два етапи.

Хворим 2-ї групи через дифузний ріст пухлини, відсутність чітких меж процесу і низьку радіочутливість лікування починали з опромінювання практично всього головного мозку 2–3 полями з РОД 2 Гр до СОД 40–45 Гр і подальшим зменшенням розмірів полів (2–4 см від границь пухлини) до СОД 60–65 Гр.

При лікуванні 3-ї групи хворих використовували краніоспинальну методику опромінювання; СОД на весь головний мозок складала 30–35 Гр (при РОД 1,6 Гр до СОД 35 Гр, а при РОД 2 Гр СОД — у межах 30 Гр), потім локально тільки на задньочерепну ямку до СОД 20–26 Гр. За весь курс ПТ СОД на первинний осередок була в межах 56–60 Гр. Також променевому впливу підлягав весь спинний мозок від II шийного до II сакрального хребця при строгому дотриманні границь полів (РОД 1,6–2 Гр, СОД 30–36 Гр). При задовільному самопочутті пацієнтів лікування проводили за один етап, а при необхідності розділяли на два.

У 4-й групі хворих ПТ проводили з ГФ дози. Залежно від гістологічної форми пухлини та її радіочутливості використовували такі методики:

РОД 1,2 Гр із денним розщепленням (інтервал між фракціями — 4 год.) до СОД 60–65 Гр (100–110 Од. ЧДФ) застосовували при опромінюванні високо радіочутливих і добре оксигенованих пухлин (гліоми I–II ст., анаплазії, пінеобластоми, медулобластоми, епендиміоми, пухлини шишкоподібної залоги, герміноми, олігодендрогліоми);

РОД 1,5 Гр із денним розщепленням (інтервал — 4 год.) до СОД 66–74 Гр (110–130 Од. ЧДФ) використовували у пацієнтів з низькою радіочутливістю пухлини (гліобластоми, менінгосаркоми, анапластичні гліоми III–IV ст. зл., епендимобластоми, анапластичні олігоастроцити). Радикальну програму ПТ і ГФ дози проводили пацієнтам із середніми показниками індексу Карновського не нижче 60–70.

Крім того, у наших спостереженнях на фоні гіперфракціонованої ПТ 22 пацієнтам як радіомодифікатор і хемопрепарат призначали препарат «Кселода» фірми Хоффман — Ля Рош. Препарат становить зв'язану форму капецитабіну, який під дією ферменту тимідинфосфорилази трансформується в 5-фторурацил. Високий рівень тимідинфосфорилази саме в пухлині забезпечує утворення і нерівномірний розподіл 5-фторурацилу в патологічному осередку. Кселоду призначали на весь курс ПТ по 1000 мг два рази на добу, з інтервалом між прийомами 12 год. до курсової дози 60 Гр.

Пацієнти переносили ПТ задовільно. Рациональний підбір дегідратуючої і симптоматичної терапії дозволив більшості хворих (98 %) провести ПТ в повному обсязі. Місцеві променеві реакції виявлялися як сухий епітеліт на шкірі границь полів опромінення. У 39 пацієнтів після перших сеансів опромінювання спостерігалось посилення вираженості симптоматики, пов'язаної з підвищенням внутрічерепного тиску. Це купірували незначним підвищенням доз гормонів, призначенням більш інтенсивної дегідратаційної терапії. В 3 випадках через підвищення внутрічерепного тиску і погіршення загального стану хворих ПТ було припинено, і далі проводили тільки симптоматичне лікування.

В наших дослідженнях ефективність лікування оцінювали на підставі збільшення показників тривалості і якості життя, а також термінів ремісії. Тільки самостійне хірургічне лікування не привело до відчутного збільшення тривалості життя. Всі хворі, у яких хірургічне втручання було єдиним видом лікування (11 осіб) померли в перші 4–6 місяців. У групі ж хворих, які одержували ПТ за радикальною програмою з адекватним об'ємом опромінення і поетапним зменшенням розмірів полів, отримані значно вищі результати. Хірургічне втручання з післяопераційним опроміненням підвищило 5-річну виживаність на 10–28 % відносно тільки ПТ. Не менш значуще підвищення тривалості життя (12–24 % у рівнозначних групах хворих) зареєстроване у випадку використан-

ня гіперфракціонованих режимів опромінювання як у самостійному варіанті, так і в комплексі з оперативним утручанням (табл. 2).

Таблиця 2 — Результати лікування хворих із злоякісними ПГМ залежно від методу терапії, %

Виживаність, р.	ПТ	Хірургічне + ПТ	Гіперфракціонована ПТ	Хірургічне + гіперфракціонована ПТ
	n = 77	n = 140	n = 18	n = 80
1	59,4	84,5	74,3	91,1
2	40,3	68,2	59,7	80,4
3	29,2	39,4	36,9	51,5
4	21,3	31,9	27,7	40,1
5 і більше	12,8	19,6	17,6	28,3

Результати проведеного лікування багато в чому залежали як від застосовуваних методів терапії, так і від гістологічної форми пухлини. Найбільша тривалість життя в наших дослідженнях відзначена при комбінованому лікуванні (КЛ) з ГФ дози в пацієнтів з анапластичними гліомами I–II ст. зл. (89 ± 6 міс.), нижче результати КЛ з традиційною ПТ (58 ± 5 міс.) і ПТ в самостійному варіанті (36 ± 3 міс.). Найбільш незадовільними залишаються результати лікування гліобластом (29 ± 4 ; 23 ± 4 і 12 ± 3 міс. відповідно). Слід зазначити, що простежується вірогідне збільшення тривалості життя у випадках використання гіперфракціонованого опромінення як самостійно, так і в комбінації з хірургічним лікуванням при всіх гістологічних формах первинних ПГМ (табл. 3).

Таблиця 3 — Середня тривалість життя хворих із злоякісними ПГМ залежно від гістологічної форми і методу лікування

Нозологія	Середня тривалість життя, міс.			
	традиційна ПТ	КЛ	ГФ дози	
			ГФ ПТ	КЛ + ГФ
Анапластичні гліоми I–II ст. зл.	36 ± 3	58 ± 5	45 ± 4	89 ± 6
Анапластичні гліоми III–IV ст. зл.	18 ± 4	28 ± 3	25 ± 3	36 ± 4
Гліобластоми	12 ± 3	23 ± 4	18 ± 3	29 ± 4
Медулобластоми	42 ± 6	54 ± 6	50 ± 5	62 ± 4
Епендиміоми	54 ± 5	68 ± 5	65 ± 6	79 ± 5
Менінгіоми	30 ± 6	43 ± 3	39 ± 4	48 ± 4
Олігодендрогліоми	46 ± 6	59 ± 4	53 ± 4	67 ± 5

Таким чином, можна констатувати, що результати лікування злоякісних ПГМ, особливо злоякісних гліом, незважаючи на існуючі досягнення сучасної медичної науки, залишаються незадовільними. Подальші успіхи в цій галузі, на наш погляд, пов'язані з раціональним поєднанням хірургічного лікування, модифікованих методик ПТ і селективним впливом на радіочутливість пухлинної тканини. Одним із варіантів підвищення радіочутливості може бути за-

стосування препарату «Кселода», що використовувався в наших дослідженнях. Відзначено збільшення на 2–4 міс. тривалості життя пацієнтів при його використанні в рівнозначних групах хворих. Дослідження в даному напрямку тривають.

Отже, самостійне хірургічне лікування більшості злоякісних ПГМ не забезпечує надійної радикальності, і його належить доповнювати адекватною ПТ, яка в комбінації з хірургічним лікуванням чи самостійно приводить до регресії неврологічних симптомів, збільшення тривалості життя, підвищення його якості.

Гіперфракціонована ПТ дозволяє підвищити дозний діапазон на 10–14 Гр, тобто до 70–74 Гр, і збільшити цитостатичний вплив на пухлину, не збільшуючи ризик ушкодження нормальних тканин, провести ПТ в повному обсязі та за один етап.

Гіперфракціоноване опромінення підвищує середню тривалість життя на 4–6 міс. і більше при всіх гістологічних формах ПГМ.

Використання різних радіомодифікаторів, зокрема препарату «Кселода», підвищує тривалість і якість життя хворих із злоякісними ПГМ та вимагає подальшого вивчення.

Література

1. Зозуля Ю.А., Розуменко В.Д., Лисяний Н.И. // Журн. АМН України. — 1999. — Т. 5, № 3. — С. 426–441.
2. Осинский С.П., Щеглов В.И., Аннин Е.А., Гуляев В.Г. // Укр. журн. малоінваз. та ендоскоп. хірургії. — 1998. — Т. 2, № 4. — С. 37–44.
3. Розуменко В.Д. // УРЖ. — 2001. — Т. IX, вип. 3. — С. 4–12.
4. Ushio Y., Kochi M. // Gan To Kadaku Ryoho. — 1996. — Vol. 23, № 5. — P. 643–648.
5. Year 2000 Standard Statistical Report // Central Brain Tumors Registry of the United States. — 1999. — P. 7–18.
6. Ключина О.Н. // Вестн. рентгенол. и радиол. — 1996. — № 4. — С. 142.
7. Veht C.J. // J. Neurol. — 1998. — Vol. 245. — P. 127–131.
8. Blomgren H. // Acta Oncol. — 1996. — Vol. 35, Suppl. 7. — P. 16–21.
9. Matsumoto Y., Nisnimura T., Hirota S. et al. // Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi. — 2002. — Vol. 62, № 1. — P. 27–31.
10. Розуменко В.Д., Главацький А.Я., Хмельницький Г.В. // Онкол. — 2000. — Т. 2, № 4. — С. 275–281.
11. Bauman G.S., Gaspar L.E., Fisher B.J. et al. // Intern. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1994. — Vol. 29, № 4. — P. 835–839.
12. Reddy A.T. // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. — 2001. — Vol. 1, № 1. — P. 137–143.
13. Коновалов С.В., Аксенов В.В. // Бюл. Укр. асоціації нейрохірургів. — 1998. — № 5. — С. 120–121.
14. Hiderghety K., Sauerwein W., Haselsberger K. et al. // Strahlentherapie Oncol. — 1999. — Vol. 175, Suppl. 2. — P. 111–114.
15. Голдобенко Г.В., Канаев С.В. // Вопр. онкол. — 1997. — Т. 43, № 5. — С. 481–486.
16. Дарьялова С.Л., Войко А.В., Черниченко А.В. // Рос. онкол. журн. — 2000. — № 1. — С. 48–55.
17. Feltz R., Schalldach U., Kruger J., Ruhashya R. // Zentralbl. Neurochir. — 2001. — Vol. 62, № 2. — P. 48–56.
18. Пилипенко М.І., Горбань Є.М., Мечев Д.С. // УРЖ. — 2001. — Т. VII, вип. 4. — С. 451–454.
19. Лазарь Д.А. Гиперфракционированная лучевая терапия злокачественных опухолей головного мозга / Матеріали III з'їзду нейрохірургів України. — Алушта, 2003. — С. 199–212.
20. Mikkelsen T. // Cancer Control: J. Moffit Cancer Center. — 1998. — № 5. — P. 52–62.

С.Л. Матвійчук, В.І. Грибанова,
О.М. Макидон, В.М. Зотов

Чернігівський обласний онкологічний диспансер

Застосування цефарансину для профілактики й терапії лейкопеній у хворих, які отримували хемопроменеве лікування та агресивну хемотерапію

The use of Cerpharansin for prevention and treatment of leukopenia caused by chemoradiotherapy and aggressive chemotherapy

Основною проблемою хемо- та променевої терапії злоякісних новоутворів є токсичність, яка властива всім цитостатичним агентам (цитостатики, γ -проміння) і зумовлена їх недостатньою вибірковою дією відносно пухлин. Швидкопроліферуючі пухлинні клітини під впливом цитостатиків ушкоджуються більшою мірою, ніж нормальні, але гемопоетичні клітини мають не менш високий індекс клітинного поділу, що призводить до виникнення мієлодепресивних станів. У зв'язку з цим мієлотоксичність є одним з несприятливих клінічних результатів цитостатичної терапії, наслідком якого в багатьох випадках є припинення лікування хворого, а також можлива загроза його життю [1].

Для профілактики та лікування кістковомозкової недостатності сьогодні застосовують значний спектр лікарських засобів, які підвищують проліферативну активність кісткового мозку. Одним із них є цефарансин.

Ми вивчили активність впливу цього препарату на систему гемопоезу у хворих, які отримували хемо- та хемотерапевтичне лікування з метою профілактики та лікування лейкопеній. Групу хворих, у яких застосовували цефарансин з метою профілактики лейкопеній, склали 123 пацієнти, контрольну групу — 76 хворих, що отримували рутинні лікарські засоби (метилурацил, пентоксил, вітаміни А, С, Е). Про розподіл хворих за локалізацією пухлин можна судити з табл. 1
Таблиця 1 — Розподіл хворих за локалізацією пухлин та методами лікування

Локалізація пухлини	Кількість хворих	Метод лікування	
		хемопроменеве	хемотерапевтичне
Рак грудної залози	48	13	35
Рак прямої кишки	23	5	18
Рак легень	38	17	21
Рак яєчників	14	—	14
Разом	123	35	88

Групу хворих, у яких цефарансин застосовували з метою лікування лейкопенії I та II ступенів, склав 21 хворий, контрольну групу — 18, які отримували зазначені рутинні лікарські засоби. Ступінь токсичності лейкопеній оцінювали за шкалою токсичності (табл. 2).

Цефарансин застосовували для профілактики лейкопеній у вигляді таблетованої форми в добовій дозі 3 мг, розподіленій на 3 прийоми, для лікування — в добовій дозі 6 мг, розподіленій на 3 прийоми.

Таблиця 2 — Оцінка ступеня лейкопеній за шкалою токсичності

Ступінь	0	I	II	III	IV
Лейкоцити 10^9 /л	4 і більше	3,0–3,9	2,0–2,9	1,0–1,9	1,0 і менше

Кількість лейкоцитів у групі хворих, які приймали цефарансин з метою профілактики лейкопеній, контролювали 1 раз на 5 днів. У групі хворих, де застосовували цей препарат як метод лікування лейкопенії I–II ст., контроль лейкоцитів проводили 1 раз на 3 дні.

Протягом нашого дослідження встановлено, що прийом цефарансину з метою профілактики лейкопеній у хворих, які отримували хемопроменеву та хемотерапію, має високу ефективність, про що можна судити з табл. 3.

Таблиця 3 — Ефективність застосування цефарансину з метою профілактики лейкопеній порівняно з контрольною групою

Ступінь лейкопеній	Кількість хворих, група	
	досліджувана	контрольна
0	92 (75,3 %)	39 (51,8 %)
I	17 (13,8 %)	19 (25 %)
II	10 (8,1 %)	9 (11,8 %)
III	4 (3,2 %)	7 (9,2 %)
IV	—	2 (2,6 %)

При лікуванні лейкопенії I–II ступенів цефарансином у вищезазначених дозах має місце значний лейкостимулювальний ефект порівняно з прийомом рутинних лікарських засобів, що видно з табл. 4.

Таблиця 4 — Ефективність застосування цефарансину в лікуванні лейкопеній

Ступінь лейкопеній	Кількість хворих, група		Термін нормалізації кількості лейкоцитів, доба			
	досліджувана (ДГ)	контрольна (КГ)	5-та		8-ма	
			ДГ	КГ	ДГ	КГ
I	13	12	12	5	1	7
II	8	6	4	0	4	6
Разом	21	18	16	5	5	13

Отже, прийом цефарансину з метою профілактики і лікування лейкопеній відрізняється результативною дією на лейкопоез. Ефективність препарату, зручність прийому, задовільна переносність дозволяють його рекомендувати для застосування в комплексі з хемопроменевою і хемотерапією злоякісних пухлин.

Література

1. Довідник з онкології / За ред. С.О. Шалімова. — К.: Здоров'я, 2000. — 558 с.

Д.С. Мечев, В.А. Романенко,
Т.І. Чеботарьова, В.П. Івчук

*Київська медична академія післядипломної
освіти ім. П.Л. Шупика*

Поєднана променева терапія як засіб підвищення ефективності лікування сирингомієлії та зниження променевих ускладнень

Combination radiation therapy as a means to increase treatment efficacy in syringomyelia and reduction of radiation complications

Серед непухлинних захворювань спинного мозку, в лікуванні яких широко застосовують променеви терапію (ПТ), особливе місце посідає сирингомієлія. Це захворювання має спадкову зумовленість і супроводжується значними морфологічними змінами в центральній нервовій системі, зокрема спінальним гліозом і гліоматозом, які призводять до утворення кіст та атрофії спинного мозку.

Клінічні прояви тяжких розладів функцій спинного мозку залежать не лише від незворотних дефектів у його структурі, а й від наявності «функціонально виключених», але ще не загиблих елементів нервової тканини. Зазначені зміни мають прогресуючий характер, резистентні до медикаментозного лікування і призводять до втрати працездатності у 78 % хворих.

Повністювилікувати сирингомієлію дотепер не вдається, тому завдання полягає в підвищенні ефективності терапії за рахунок якнайшвидшої стабілізації процесу на рівні мінімального неврологічного дефіциту.

Променеве лікування, відтоді як його в 1905 р. було запропоновано Реймоном, донині залишається невід'ємним компонентом комплексного лікування сирингомієлії. Проводити його можна у варіанті зовнішнього опромінювання ушкоджених сегментів спинного мозку — телегамма-терапії (ТГТ), дистанційної ікс-терапії (ДІТ) — або радіотерапії ¹³¹I, впровадженій в лікувальну практику в 1962–1967 рр.

Наші багаторічні спостереження за хворими, лікованими променевими методами, свідчать про те, що тривалий вплив може призводити до специфічних реакцій та ускладнень. Так, при багатокурсовому зовнішньому опромінюванні спостерігалися атрофічні зміни різного ступеня на шкірі в середньому в 13 % хворих. Повторні курси радіойодотерапії спричиняли симптоми гіпотирозу в близько 10 % випадків.

З метою підвищення ефективності лікування сирингомієлії та зменшення ризику виникнення променевих реакцій і ускладнень ми застосовували методу поєднаної ПТ (ППТ).

Під спостереженням перебувало 112 хворих на сирингомієлію (67 чол., 45 жін.). Тривалість захворювання становила 2–17 років (10 % хворіли 2–5 років, 28 % — від 6 до 10 р., 62 % — понад 10 р.). У 35 хворих спостерігалася переважно задньорого-

ва форма сирингомієлії, значно рідше (19) — передньорогова, найчастіше (58) — змішана форма.

Діагностика сирингомієлії базувалася на даних неврологічної та рентгенологічної симптоматики. Якісно новий рівень сучасної діагностики сирингомієлії забезпечувало використання МРТ для візуалізації спинного мозку і точної топічної діагностики анатомічних змін у ньому [1].

Симптоматологія сирингомієлії характеризувалася дисоційованими розладами чутливості за сегментарним типом, периферичними парезами та порушенням трофіки. Своєрідність неврологічних проявів значною мірою залежала від локалізації процесу в спинному мозку.

На початкових стадіях захворювання (15 осіб) порушення чутливості проявлялося болями стійкого характеру, що посилювалися вночі або після охолодження. В більшості (87) болі локалізувалися в ділянці шії, лопаток, рук, грудної клітки. Попереково-клубовий відділ та нижні кінцівки вражалися значно рідше (9). Більш виражений больовий синдром спостерігався у випадках задньорогової форми сирингомієлії. Досить часто болі супроводжувалися парестезіями (оніміння, відчуття повзання мурашок, жару).

За тривалості захворювання 10 років і більше практично в усіх хворих визначався дисоційований тип порушення чутливості (випадіння больової та температурної чутливості за збереженої тактильної та глибокої м'язової).

Було виділено 3 клінічні групи згідно з варіантами застосованої ПТ.

Першу групу склали 30 хворих, які отримували ТГТ чи ДІТ за методикою сегментарно-спінального опромінювання. Разова осередкова доза (РОД) складала 1,5 Гр, сумарна осередкова доза (СОД) — 10–12 Гр. Ритм опромінювання уражених сегментів спинного мозку — 3 рази на тиждень через день.

Другу групу склали також 30 пацієнтів, які отримували внутрішнє опромінювання шляхом інкорпорації радіоактивного ¹³¹I по 4 МБк двічі на тиждень (сумарно 28 МБк) протягом 3,5 тижня. Лікування починалося після блокади щитоподібної залози стабільним йодом. Протипоказанням до призначення цього методу лікування була наявність у хворих на сирингомієлію ознак гіпотирозу.

До III групи входили 52 пацієнти, яким проводили ППТ (зовнішнє опромінювання та інкорпорацію радіойоду) за методикою чергування курсів.

У цій групі СОД зменшували порівняно з дозою, використовуваною в I та II групах (СОД при зовнішньому опромінюванні зменшували до 6–8 Гр без зміни ритму). В разі сирингомієлобульбії та виражених вегетативних розладів додатково опромінювали бульбарну ділянку або верхні шийні симпатичні вузли СОД 5–6 Гр. Профілактичне опромінювання спинного мозку не проводили.

При ППТ радіоїод-131 призначали по 3 МБк натще двічі на тиждень, сумарно до 21 МБк.

Необхідність повторних курсів визначали на підставі клінічної симптоматики. Інтервал між ними становив не менше 12 місяців. У спостережуваних хворих було проведено 3–9 курсів лікування.

Променеве лікування зазвичай поєднували із загальноприйнятим медикаментозним (прозерин, вітаміноterapia).

Аналіз результатів свідчить про те, що хоча запропоновані методи лікування не дозволяють досягти повної ліквідації неврологічного дефіциту, втім за їх допомогою можна різною мірою скоригувати неврологічні симптоми: звуження меж розладів чутливості, зменшення інтенсивності трофічних та вегетативних симптомів, рухових розладів.

У хворих на сирингомієлію виявлена нерівнозначність суб'єктивних та об'єктивних змін після ПТ, зокрема за умов поєднання внутрішнього та зовнішнього опроміювання (III група). Суб'єктивне поліпшення неврологічних проявів відзначено у 88,9 % хворих, за об'єктивними ознаками позитивна динаміка спостерігалася в 74,1 % проти 64,5 % (за даними літератури) при суто медикаментозному лікуванні без застосування променевого впливу.

Ефект лікування перш за все та найвиразніше проявлявся в сфері чутливості. Особливо слід відзначити беззаспокійливу дію променевого впливу. Паралельно зі зникненням чи зменшенням больового синдрому зникали й парестезії. Водночас відновлювалися больова та температурна чутливість у відповідних зонах ураження. Позитивна динаміка рухових розладів була повільнішою і менш вираженою. В першу чергу спостерігалася покращення з боку сухожильних та періостальних рефлексів; бульбарні ж порушення і симптоми пірамідної недостатності зникали вкрай рідко.

Виразне поліпшення та стабілізація процесу найчастіше наставали в осіб із повільним прогресуванням перебігу, давністю захворювання до 5 років, при задньороговій формі, що відповідає даним літератури [2, 3]. Ціх результатів досягали переважно після 3–5 курсів і через 2–3 місяця після закінчення курсу лікування. Період ремісії, який не вимагав додаткового променевого втручання, подовжувався до 2–3 років. Резистентними до ПТ виявилися 12,5 % хворих.

Динаміка процесу за умови самостійного використання зовнішнього та внутрішнього опроміювання збігалася з такою при їх поєднаному застосуванні. Відсотки позитивних зрушень в I та II клінічних групах були близькими (відповідно 78 % та 75 %) і відрізнялися статистично невірогідно, що взагалі свідчить про досить високу ефективність досліджуваних методик ПТ сирингомієлії.

При комбінованому використанні дистанційної ПТ та інкорпорації радіоїоду (III група) вдалося не лише досягти позитивної динаміки у більшого відсотка хворих, а й практично позбутися ускладнень.

Вважаємо, що додаткове внутрішнє опроміювання зменшеними активностями ^{131}I дозволяє підвищити

осередкову дозу при одночасному зниженні дози в навколишніх тканинах. Досягається такий ефект завдяки особливості ізодозного розподілу ^{131}I , підвищення концентрації якого, за даними літератури (В.В. Цвєткова, Т.П. Сиваченко, 1965), відзначено на рівні уражених сегментів спинного мозку, а 87,2 % бета-випромінення має енергію 0,6 Мев і максимальну довжину пробігу в м'яких тканинах близько 22 мм.

Таким чином, переваги ППТ сирингомієлії — зовнішнє опроміювання та інкорпорація радіоїоду — полягають в можливості досягнення при повторних курсах вираженішого терапевтичного ефекту (88,9 %) меншими дозами, що також сприяє зниженню і навіть усуненню променевих реакцій та ускладнень.

Враховуючи означені переваги та можливість лікування в амбулаторних умовах, слід вважати доцільним поєднане використання зовнішнього опроміювання та інкорпорації радіоїоду- ^{131}I у хворих на сирингомієлію.

Література

1. Розенфельд Л.Г., Дзяк Л.А., Куликова Ф.И. и др. // УРЖ. — 1998. — Т. VI, вип. 2. — С. 119–122.
2. Кишковский А.Н., Дударев А.Л. Лучевая терапия неопухолевых заболеваний. — М., 1977.
3. Борисова Н.А., Валикова И.В., Кучаева Г.А. Сирингомиелия. — М., 1989. — 287 с.

Д.С. Мечев, О.В. Щербіна,
М.В. Крушинський, Н.І. Полякова,
В.П. Іщенко, М.М. Фірсова, Д.С. Зам'ятін

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,

Київська міська онкологічна лікарня,

Київська обласна клінічна лікарня

Поєднана радіонуклідно-медикаментозна терапія хворих на рак грудної залози з множинними метастазами в скелет **Multimodality radionuclide-drug therapy for breast cancer with multiple metastases to the skeleton**

Серед віддалених метастазів у хворих на рак грудної залози (РГЗ) найчастішими є метастази в кістки [1]. Такі ураження клінічно проявляються больовим синдромом, обмеженням рухової активності, симптомами гіперкальціємії, а інколи й патологічними переломами, які значною мірою знижують якість життя пацієнток. Наркотичні та ненаркотичні анагетіки тільки усувають больовий синдром. Ендокринна терапія, на жаль, не є самостійним методом лікування хворих із множинними метастазами в скелет. В останні роки можливості паліативного лікування метастазів у скелет, особливо щодо поліпшення якості та термінів життя, а також отримання тривалого вираженого анагезивного ефекту, значно розширились за рахунок впровадження в клінічну практику нових

остеотропних препаратів для системної радіонуклідної терапії, а також бісфосфонатів, які є потенційними інгібіторами кісткової резорбції [2, 3]. Ефективне лікування можливе за рахунок комбінації радіонуклідної та медикаментозної терапії [3, 4].

Мета роботи — аналіз ефективності лікування хворих на РГЗ з множинними метастазами в скелет запропонованим способом, який включає ефективну комбінацію радіофармпрепаратів із тропністю до кісткових метастазів, ендокринної терапії, бісфосфонатів, цитопротектора етіолу та — в разі необхідності — дистанційної променевої терапії (ДПТ).

Запропонований спосіб включає 2 етапи поєднаного радіонуклідно-медикаментозного лікування РГЗ з множинними метастазами в скелет загальною тривалістю близько 11 міс.

На I етапі проводили радіонуклідно-медикаментозну терапію (РМТ) з використанням радіофармпрепарату (РФП) ^{32}P у формі двозаміщеного натрію фосфату ($\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$). Сумарна активність РФП складала 400–450 МБк; його вводили перорально в два прийоми з інтервалом 7 днів, разова активність становила 200–225 МБк. За 15 хв до прийому кожної лікувальної активності ^{32}P з метою селективного захисту здорових тканин від цитотоксичної дії йонізуювального випромінювання хворим вводили внутрішньо 500 мг етіолу (аміфостину). Етіол — це відомий цитопротектор широкого спектра дії, який з успіхом використовують при хемопроменевій і радіонуклідній терапії в онкології [5, 6]. За наявності вираженого локального больового синдрому додатково до радіонуклідного впливу на *locus minoris resistentia* в кістках проводили курс телегамма-терапії (ТГТ) в сумарній дозі 30–35 Гр (15–20 сеансів, лікувальними фракціями по 2–3 Гр).

Медикаментозна терапія включала:

фарестон (тореміфен) по 60 мг (1 таблетка) 1 раз на день упродовж 3,5 місяця;

золадекс (гозерелін) по 3,6 мг під шкіру передньої черевної стінки 1 раз на місяць — 3 введення;

бонефос (натрію клодронат) по 5,0 мл 6 %-ого розчину внутрішньо крапельно в 500 мл ізотонічного розчину натрію хлориду або 5 %-ого розчину глюкози впродовж 5 днів, потім по 800 мг (2 капсули) 2 рази на день (сумарно в день — 1600 мг) упродовж 100 днів.

Тривалість I етапу лікування становила близько 4,5 місяця.

На II етапі проводили РМТ з використанням РФП ^{89}Sr у формі стронцію хлориду. Активність РФП складала 150 МБк, ^{89}Sr (150 МБк) хворому вводили внутрішньо одномоментно. За 15 хвилин до прийому лікувальної активності ^{89}Sr з метою селективного захисту здорових тканин від цитотоксичної дії йонізуювального випромінювання хворим вводили внутрішньо 500 мг етіолу (аміфостину). За наявності вираженого локального больового синдрому на *locus minoris resistentia* в кістках проводили додатково до радіонуклідного впливу курс ТГТ в сумарній дозі

30–35 Гр (15–20 сеансів лікувальними фракціями по 2–3 Гр). Медикаментозна терапія включала:

фемара (летрозол) по 2,5 мг (1 таблетка) 1 раз на день упродовж 6 місяців;

кальцеїн по 1 таблетці 2 рази на день упродовж 6 місяців;

золадекс (гозерелін) по 3,6 мг під шкіру передньої черевної стінки — 6 введень;

зомета (золендроніва кислота) по 4 мг внутрішньо крапельно в 50 мл ізотонічного розчину натрію хлориду 1 раз на місяць — 6 введень на курс лікування.

Тривалість II етапу лікування складала близько 6,5 місяця.

Перед кожним етапом РМТ хворим проводили комплекс об'язкових лабораторних і спеціальних діагностичних досліджень, який включав аналіз крові (загальний + визначення рівня кальцію), остеосцинтиграфію, в разі необхідності — ОФЕКТ, рентгенографію органів грудної порожнини, ультразвукову діагностику органів черевної порожнини.

Запропонованим способом проліковано 15 хворих на РГЗ з множинними метастазами в скелет. Оцінку ефективності лікування і якості життя пацієнток проводили за допомогою інструментальних методів (остеосцинтиграфія, ОФЕКТ з фосфатами, міченими технецієм, в разі необхідності — МРТ), а також за шкалою Карновського. При ефективному лікуванні зменшувалась інтенсивність накопичення РФП, а також кількість осередків з гіперфіксацією РФП на сцинтиграмах та емісійних томограмах. Ефект лікування оцінювали як добрий при 60–100 % за шкалою Карновського, як частковий — при 40–50 %, без ефекту — при 10–30 %.

До початку лікування в усіх хворих визначалося 5 і більше метастатичних осередків. Якість життя за шкалою Карновського становила: в 9 хворих — 30 %, у 6 — 40 %. Після двох етапів поєднаного РМТ у 13 з 15 пацієнтів (86,7 %) досягли доброго ефекту лікування. Якість життя зросла до 60–90 % за шкалою Карновського і становила: 60 % — 2 хворих, 70 % — 3, 80 % — 4, 90 % — 4 пацієнти. При проведенні радіонуклідних досліджень скелета спостерігалось значне зниження рівнів накопичення РФП та відзначалося зменшення кількості осередків із гіперфіксацією препарату.

У 2 осіб досягнуто часткового ефекту. Якість життя зросла в 1 хворій з 30 до 50 % за шкалою Карновського та в 1 — з 30 до 40 %. На сцинтиграмах не відзначалося скорочення кількості метастатичних осередків, інтенсивність накопичення РФП зменшувалась незначно.

Прикладами застосування способу можуть слугувати історії хвороби пацієнтки К., 1958 р. н. Її було госпіталізовано у відділення відкритих ізотопів Київської міської онкологічної лікарні 21.05.2002 р. із діагнозом рак лівої грудної залози, стан після мастектомії зліва (20.05.1999 р.), множинні метастази в хребці грудного та поперекового відділів хребта,

сідничні та клубові кістки, ребра (тотальне ураження), метастази в плевру, IV стадія, II клінічна група (T4N1M0). Патогістологічний висновок від 27.05.1999 р. — внутріпротоковий інфільтруючий рак. За час перебування у відділенні хвора К. одержала 435,9 МБк ^{32}P , а також курс ТГТ на 10–12 грудні хребці (30 Гр). Кожному прийому ^{32}P за 15 хвилин передувало внутрішнє введення 500 мг етіолу. Аналізи крові (в динаміці): 20.05.2002 р. — гемоглобін — 92 г/л, лейкоцити — $3,3 \times 10^9$ /л, швидкість осідання еритроцитів — 70 мм/год.; 27.05.2002 р.: гемоглобін — 104 г/л, лейкоцити — $3,0 \times 10^9$ /л, ШОЕ — 38 мм/год. Хвору було виписано в задовільному стані для продовження медикаментозної терапії (фарестон, золадекс, бонефос) амбулаторно. Вдруге хвору К. було госпіталізовано у відділення відкритих ізотопів 27.09.2002 р. із діагнозом рак лівої грудної залози, стан після мастектомії зліва (20.05.1999 р.), множинні метастази в кістки, плевру, IV стадія, II клінічна група (T4N1M0). За час перебування у відділенні хвора К. одержала 150 МБк ^{89}Sr , а також курс ТГТ на праві сідничну та клубову кістки (30 Гр). Прийому ^{89}Sr за 15 хвилин передувало внутрішнє введення 500 мг етіолу. Аналізи крові (в динаміці): 20.09.2002 р. — гемоглобін — 102 г/л, лейкоцити — $3,0 \times 10^9$ /л, ШОЕ — 32 мм/год.; 01.10.2002 р.: гемоглобін — 117 г/л, лейкоцити — $2,9 \times 10^9$ /л, ШОЕ — 28 мм/год. Хвору було виписано в задовільному стані, біль у кістках було повністю купіровано, нормалізовано апетит та сон. Амбулаторно хвора продовжувала одержувати медикаментозну терапію (фемара, кальцеїн, золадекс, зомета).

Безпосередній вплив β -випромінювання на пухлинні клітини спричиняє їх загибель та зниження мітотичної активності, завдяки чому уповільнюється прогресування кісткових метастазів, настає стабілізація змін, у деяких випадках спостерігається регресія метастазів, що виявляється при проведенні остеосцинтиграфії та магнітнорезонансної томографії. Застосування ендокринної терапії поліпшує лікувальний ефект. Бісфосфонати гальмують активність остеокластів, завдяки чому зменшується резорбція кісткової тканини. Етіол як селективний цитопротектор широкого спектра дії різко знижує гемато-, нефро- й гепатотоксичність променевої і радіонуклідної терапії. Комплексне застосування цих препаратів справляє виражений клінічний ефект.

Отже, поєднана РМТ є ефективним способом системного лікування хворих на РГЗ з множинними метастазами в скелет. У разі необхідності за наявності вираженого локального болювого синдрому в кістках проводять додатково до радіонуклідного впливу курс ТГТ в сумарній дозі 30–35 Гр. В результаті лікування підвищується тривалість та якість життя пацієнтів.

Необхідні подальші дослідження інших остеотропних препаратів для радіонуклідної терапії — ^{153}Sm , ^{186}Re , ^{188}Re , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ефективності їх застосування у

хворих на РГЗ, а також удосконалення ефективних схем лікування з використанням радіонуклідної та медикаментозної терапії.

Література

1. Галай О.О. // Лікарська справа. — 2003. — № 3–4. — С. 18–21.
2. Степула В.В., Марцинковська Н.В., Антонова Л.П. Використання бісфосфонатів на тлі хіміогормонопроменевої терапії при кісткових метастазах раку молочної залози // Зб. науков. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шулика. — 2002. — Вип. 11, книга 2. — С. 281–286.
3. Мечев Д.С., Полякова Н.И., Крушинский Н.В. Бонефос в сочетании с радионуклидной терапией метастазов в скелет // Там же. — С. 241–249.
4. Мечев Д.С., Щербіна О.В., Бабій Я.С. та ін. // УРЖ. — 2002. — Т. X, вип. 1. — С. 13–23.
5. Мечев Д.С., Крушинський М.В., Авраменко О.І. // Там же. — 2002. — Т. X, вип. 3. — С. 274–277.
6. Мечев Д.С., Бондарук О.С. // Там же. — 2003. — Т. XI, вип. 4. — С. 468–475.

О.В. Панов, Г.В. Кулініч

Інститут медичної радіології

ім. С.П. Григор'єва АМН України (Харків)

Профілактика та лікування пізніх променевих ушкоджень термінальних відділів товстої кишки у хворих на пухлини тазових органів

Prevention and treatment of late radiation lesions of terminal portions of the large intestine in patients with pelvic tumors

За різноманітними вітчизняними і зарубіжними статистичними даними, протягом останніх років постійно зростає частка хворих на злоякісні пухлини тазових органів (матки, яєчників, простати та ін.), що живуть 5 і більше років після радикального лікування, невід'ємною частиною якого в більшості випадків є променева терапія (ПТ) [1]. За статистичними даними СРСР 1989 р., після радикального лікування 5 років переживають, залежно від локалізації пухлини, 27–47 % пролікованих. Водночас кількість різноманітних ускладнень ПТ з боку прямої кишки досягає 10 %, а в 2 % спостережень ускладнення мають тяжкий характер [2].

Серед променевих ушкоджень спостерігають такі, як сигмоїдит, стеноз ректосигмоїдного переходу, геморагічний проктит, виразки передньої стінки прямої кишки, цисторектальні та ректовагінальні нориці тощо. Променеві ушкодження прямої та сигмоподібної кишок виникають при СОД більше 60 Гр [3]. Якщо взяти до уваги тенденцію до помолодшання злоякісних уражень тазових органів, зниження якості життя серед вилікованих хворих може стати певною соціальною проблемою. Треба також пам'ятати, що загибель таких пацієнтів від кровотеч і (або) ускладнень з боку нирок, що розвиваються внаслідок ректо- та сигмовезикальних нориць, ілеусу і такого іншого, є не тільки поразкою лікаря, а ще й втратою великих коштів, яких потребують променева та хемотерапія і хірургічне втручання.

Проблема запобігання променевим ушкодженням термінальних ділянок товстої кишки має, таким чином, як соціальний, так і медичний та методичний характер (з позиції необхідності проведення повного курсу ПТ, не припиняючи її через променеві ускладнення) і з кожним роком ставатиме все гострішою і актуальнішою.

Однак повідомлення про ускладнення променевої терапії з боку термінальних відділів товстої кишки у хворих суперечливі. Це може бути обумовлено тим, що лікарі не додержують чіткої класифікації променевих ушкоджень.

На підставі багаторічного спостереження на базі клініки інституту пропонуємо клініко-ендоскопічну класифікацію променевих уражень прямої та сигмоподібної кишок.

Класифікація променевих уражень прямої кишки

1. За терміном виникнення

Слід розділяти дві основні групи променевих уражень кишок: ранні променеві ураження прямої та сигмоподібної кишок (РПУПСК) і пізні променеві ураження прямої та сигмоподібної кишок (ППУПСК). За РПУПСК прийнято вважати такі, що розвинулися в перші 3–6 місяців після завершення курсу ПТ, за ППУПСК — такі, що розвинулися після 6-го місяця від закінчення терапевтичного опромінювання. Зворотні зміни, які виникають в опроміненій ділянці протягом перших 3 місяців після опромінювання і зникають з часом або після медикаментозного лікування, прийнято називати променевими реакціями.

2. Ендоскопічні

1-й ступінь — гіперемія слизової оболонки, змазаність картини субепітеліальної судинної ретини.

2-й ступінь — до явищ, властивих 1-му ст., приєднуються субепітеліальні екстравазати.

3-й ступінь — ерозивно-виразкові явища з кровотечею або без неї.

4-й ступінь — утворення товстокишково-піхвових, товстокишково-сечомухірних та інших фістул.

3. Клінічні.

1-й ступінь — помірні болі в анальній ділянці при дефекації, порушення індивідуального ритму випорожнення кишечника; ендоскопічно — явища променевого ректиту 1-го ступеня.

2-й ступінь — постійний дискомфорт з боку прямої кишки, періодичні (до 3 разів на добу) позиви на дефекацію з виходом несформованого калу зі слизом, болі під час дефекації з іррадіацією в крижі; ендоскопічно — променевий ректит 1-го або 2-го ступенів.

3-й ступінь — постійні болі в анальній ділянці з іррадіацією у крижі, часте (більше 3 разів на добу) виділення несформованого калу з великою кількістю слизу і, можливо, слідами крові, загальні диспептичні та явища інтоксикації; ендоскопічно — променевий ректит 2-го чи 3-го ступенів.

4-й ступінь — ускладнений променевий ректит.

Явища променевого ректиту будь-якого ступеня в разі приєднання ректальної кровотечі з виділенням незміненої крові та (або) її згустків і (або) відходженням калу та газів через піхву або з сечею; ендоскопічно — явища променевого проктиту 3-го або 4-го ступенів.

Морфологічна картина променевих ушкоджень термінальних ділянок товстої кишки характеризується підслизовим фіброзом та гіалінізацією, набуханням і атипією фібробластів, васкулітами та облітерацією судин, різними ступенями пошкодження нервових утворів товстої кишки.

Заходи для запобігання ППУПСК

1. Загальні положення

З огляду на наведену інформацію та сучасні уявлення про етіопатогенез променевих ушкоджень термінальних ділянок товстої кишки великого значення набувають профілактичні заходи, спрямовані на нормалізацію бактеріальної флори (обов'язково під контролем даних бактеріологічного дослідження до і після санації), терапію запальних та судинних захворювань прямої й сигмоподібної кишок, нормалізацію роботи системи травлення взагалі. Особливу увагу слід приділяти ретельному усуненню патології кровообігу і відхилень у системі гемокоагуляції, а також якнайменшій травматизації кишок у процесі хірургічного втручання.

Крім відомих фармацевтичних заходів, слід дотримуватися таких правил:

за 7 днів до початку опромінювання припинити користування клізмами, щоб запобігти травматизації слизової оболонки кишки;

своєчасно вживати заходів для усунення запорів, добиваючись випорожнення кишки від калу перед сеансом опромінювання;

користуватися біде чи подібними пристроями, щоб уникнути мікротравм анальної та періанальної ділянок.

2. Спеціальні заходи

Такі заходи полягають у застосуванні розробленої в ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ рецептури на основі диметилсульфоксиду (ДМСО), яку слід призначати хворим двічі на день: за годину до початку опромінювання і ввечері (щодня протягом перших двох тижнів і далі — щоранку). Розчин із новокаїну, гепарину та димексиду вводять по 50 мл. Наводимо розрахунок для виготовлення 100 мл розчину:

ДМСО.....	10,0,
гепарин.....	5 т.о.,
новокаїн 1/4 %.....	85,0.

Розчин готують із стерильних компонентів і зберігають у темному прохолодному місці не більше доби. Перед введенням його підігривають до температури 36–38 °С.

3. Дієтичні рекомендації

Дієтичні рекомендації ґрунтуються на дотриманні принципу запобігання розвиткові бродильних та гни-

лісних процесів у кишках. Для цього необхідно користуватися індивідуально розробленими дієтами. Дієтична підготовка до ПТ має починатися за 5–7 діб з призначення одного «голодного» дня. Протягом нього необхідно вживати теплий відвар шипшини по 0,5 літра 5–6 разів на день. Далі, протягом 1–2 діб, рекомендовано дотримуватися так званої колітно-протертої (№ 4б) дієти. Дозволяється вживати овочі та некислі сорти фруктів у вареному й протертому вигляді, борошняні (без здоби) страви, негострий сир, невелику кількість молока у стравах. Крім вареної та пареної їжі, дозволяється запечена без грубої кірки. Далі, як і протягом усього періоду ПТ, слід дотримуватися дієти № 4в.

Необхідно вживати полівітамінні препарати з мікроелементами не у профілактичних, а в терапевтичних дозах, згідно з інструкціями, що до них додаються. Ми можемо рекомендувати такі, як «Супрадин», «Юнікап-М» або «Юнікап-Т», «Глу-тамевіт».

Лікування пізніх променевих уражень прямої та сигмоподібної кишок

1. Загальні положення

Оскільки ППУПСК виникають на фоні глибоких дистрофічних процесів у стінках термінальних ділянок товстої кишки з порушенням системи макро- та мікроциркуляції, нервової трофіки, мікробіологічного балансу цих ділянок кишечника та ускладнень з боку сусідніх і віддалених органів, терапевтична програма має будуватися на даних ретельного обстеження пацієнта з метою встановлення всіх можливих порушень. Далі ми наведемо принципові положення щодо підтримки трофічно-репаративних процесів у зоні променевих уражень. В кожному конкретному випадку необхідно розробляти індивідуальну програму лікування, враховуючи ступінь та «нозологічний» склад патологічного процесу. Програму лікування має затверджувати консиліум за участю необхідних фахівців і — обов'язково — онколога.

Всі хворі на ППУПСК мають проходити повторні курси лікування кожні 6 місяців.

Треба пам'ятати, що деякі ускладнені форми потребують хірургічного (невідкладного або планового) втручання. Це випадки з тяжкою гострою кровотечею 2-го чи 3-го ступенів або хронічною кровотечею, що виснажує хворого; розвитком різноманітних фістул.

2. Спеціальні заходи

Для корекції порушень тканинного кровообігу ми рекомендуємо проводити курс лікування актовегіном або солкосерилом за такою схемою, щодобово: 1-й тиждень — по 10 мл в/в; 2-й — по 10 мл в/м; 3-й та 4-й тижні — по 5 мл в/м.

Для поліпшення тканинної трофіки та корекції неспецифічної резистентності вважаємо доцільними щодобові мікроклізми розчину на основі ДМСО із включенням до його складу 1 %-вого розчину діоксидину та заміною антигістамінних речовин на кортикостероїди:

ДМСО.....5,0 (10,0),
гепарин..... 5 т.о.,
новокаїн 1/4 %.....77,0 (72,0),
гідрокортизон25 мг,
діоксидин 1 %10,0

(як і раніше, розрахунок зроблений для 100 мл розчину).

Вводити цей розчин необхідно двічі на добу після очищувальної клізми.

Протягом першого тижня вводять розчин з 5 мл ДМСО, далі (до 1 місяця) — з 10 мл ДМСО.

Корекцію бактеріальної флори товстої кишки проводять, спираючись на результати бактеріологічного дослідження калу з використанням біфіколу, біфідуму, лактобактерину, ектерициду та інших згідно з рекомендаціями бактеріолога. Контрольні бактеріологічні дослідження слід проводити не менше одного разу на два тижні.

Заходи із санації статевих шляхів та сечовидільної системи слід вважати обов'язковим елементом лікування ППУПСК. Для цього пропонується проводити інстиляції з розчинами ромашки, слабкими розчинами перманганату калію та ін. При дизуричних явищах пропонуємо вживати рослинні сечогінні та уросептики (5-НОК, нітрофурани та ін.).

Для корекції гіпермоторних порушень товстої кишки при неефективності дієтичних заходів необхідно призначати препарати групи димеколіну або іодіуму з індивідуальним підбором дози, терміну та частоти вживання.

3. Дієтичні рекомендації

Пізнє променеве ураження прямої та сигмоподібної кишок слід розглядати як надзвичайно небезпечну для здоров'я і навіть життя патологію. Дієтотерапія має бути такою, як при загостренні неспецифічного виразкового коліту. Лікування слід починати з переведення хворих на безшлакову дієту на основі дитячих молочних сумішей типу «Детолакт» (без борошна). Це дозволить на певний (відповідно до терміну вживання сумішей) строк виключити термінальні відділи товстої кишки із пасажу продуктів переробки їжі. Час утримання на такій дієті залежить від ступеня променевих уражень. При ППУПСК 1-го та 2-го ст. це має бути 3–5 днів, а при ППУПСК 3-го та 4-го ступенів — 2–4 тижні і більше. Іноді при такій дієті можуть розвиватися явища дискінезії жовчних шляхів та порушення ферментації хімусу. В таких випадках треба додати ферментні препарати типу фесталу, дигесталу, панзинорму, ензісталу та інших або перейти на нову суміш. Суміші слід приймати дрібними порціями через кожні 1,5–2 години з розрахунку 2800–3000 ккал на добу. Безшлакова дієта на основі молочних сумішей особливо ефективна при кровотечах з ерозій та виразок прямої і сигмоподібної кишок. Далі слід поступово переходити на дієтичні столи № 4 і № 4б. Під час перебування на безшлаковій та дієті № 4 бажано призначати хворому постільний режим. Після нормалізації роботи кишечника ще не менше 3–4 діб треба дотримуватися кожної з названих дієт.

Вітамінотерапію необхідно проводити за наведеними вище рекомендаціями.

Література

1. Boren M., Bentzen, Stanly Dische // *Radiother. and Oncol.* — 2001. — Vol. 61. — P. 219–221.
2. Jung M., Beck-Bonholdt M.P., Svoboda V.H. et al. // *Ibid.* — 2001. — Vol. 61. — P. 233–246.
3. Peter C., O'Brien. // *Ibid.* — 2001. — Vol. 60. — P. 1–14.

М.І. Пилипенко, Л.Г. Розенфельд,
Н.А. Никифорова, А.Б. Старикова,
О.М. Сухіна, О.М. Тарасова,
І.П. Москаленко, І.М. Пономарьов

*Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України (Харків)*

Хронохемотерапія раку грудної залози Chronochemotherapy of breast cancer

Одним з фундаментальних положень хемотерапії є зв'язок між ефектом лікування та дозою. Практично всі засоби протипухлинної хемотерапії пов'язані з одночасним токсичним ефектом.

Характерну для цитостатиків гостру токсичність відносно активнопроліферуючих тканин пов'язують із кінетикою клітинного циклу. Експресію клітинної летальності за час циклу поділу цих клітин клінічно визначають як гостре ушкодження.

Різні класи протипухлинних хемопрепаратів диференційовані за специфічністю їх цитостатичної дії в різних фазах клітинного циклу, а також за фармакокінетикою і фармакодинамікою. Детальне дослідження в експерименті циркадної варіабельності цих параметрів [1–3] у прояві протипухлинної і токсичної дії хемопрепаратів на нормальні тканини стало ґрунтом для розробки оптимальних режимів їх використання в клініці.

Раніше на підставі даних літератури нами проведено докладний аналіз механізму дії різних класів хемопрепаратів на активнопроліферуючі тканини — мішені [4] і пов'язану з цим мінімальну і максимальну чутливість останніх щодо ушкоджувальної дії цитостатиків протягом доби.

Тому правильний розподіл у часі застосування таких широкоживаних у клініці препаратів, як доксорубіцин, вінкрисдин, метотрексат, циклофосфан, похідні платини, 5-фторурацил, напевно, даватиме можливість знизити токсичність цих протипухлинних засобів.

Ці методичні підходи лягли в основу розробки технології проведення хемотерапії хворим на поширений рак грудної залози (РГЗ) із урахуванням часу доби їх застосування.

Мету нашої роботи становила оцінка безпосередніх результатів використання хронохемотерапії при лікуванні РГЗ.

У дослідження було включено 21 хвору на РГЗ: ІА–В стадій (Т1–2N1M0) — 5 пацієнток, ІІА стадії (Т1N2M0) — 3, Т2N2M0 — 1, Т3N1M0 — 5, ІІВ стадії (Т4N1–2M0) — 7 і 13 пацієнток із

генералізацією процесу РГЗ ІV стадії (Т будь-яка N будь-яка M1) віком 37–70 років.

Діагноз верифіковано гістологічно або цитологічно.

Всі хворі отримали неоад'ювантну хемотерапію за схемами: AVCF (вінкрисдин у дозі 1 мг/м² на 1-й день + циклофосфан по 200 мг/м² з 3-го по 6-й дні + 5-фторурацил по 200 мг/м² у 1-й день + доксорубіцин у дозі 40 мг/м² у 1-й день), САМФ (циклофосфан у дозі 200 мг/м² через день + доксорубіцин — 20 мг/м² у 1–8-й дні № 8 + метотрексат по 20 мг/м² у 1–8-й дні + 5-фторурацил по 300 мг/м² у 1–8-й дні), FAP (5-фторурацил у дозі 600 мг/м² у 1-й день + доксорубіцин — 60 мг/м² у 1-й день + цисплатин — 60 мг/м² у 1-й день).

Хворі основної групи (19 осіб) отримали хемотерапію у хрономодульованому режимі: доксорубіцин і вінкрисдин внутрішньо о 7–9-й год., циклофосфан внутрішньовено — о 6–7-й год., метотрексат — о 16–18-й год., препарати платини — з 18-ї до 20-ї год. (з прегідратацією), 5-фторурацил внутрішньо крапельно — з 24-ї до 4-ї год. Час введення цитостатиків було визначено, виходячи з механізму їх токсичної дії відносно активнопроліферуючих критичних органів і нормальних тканин.

Пацієнткам контрольної групи (15 хворим) вищезазначені хемопрепарати вводили у стандартному режимі.

Обидві групи порівняння були ідентичні за основними вихідними характеристиками (табл. 1).

Таблиця 1 — Вихідна характеристика пацієнток із поширеним РГЗ за групами лікування

Характеристика	Стандартна хемотерапія (n = 15)	Хронохемотерапія (n = 19)
Медіана віку	53,5 (37–70)	54,0 (40–68)
Стадія		
T1–2N1M0	2 (13,3 %)	3 (15,8 %)
T1–2N2M0	2 (13,3 %)	2 (10,5 %)
T3N1M0	3 (15,8 %)	3 (15,8 %)
T4N1–2M0	3 (20,0 %)	4 (21,1 %)
T будь-яка N будь-яка M1	6 (40,0 %)	7 (36,8 %)
Кількість метастатичних ділянок		
1	4 (26,7 %)	4 (21,1 %)
2	2 (13,3 %)	2 (10,5 %)
3 і більше	1 (6,7 %)	1 (5,3 %)
Уражений орган		
Печінка	1 (6,7 %)	—
Легені	2 (13,3 %)	3 (15,8 %)
Яєчники	1 (6,7 %)	2 (10,5 %)
М'які тканини грудної стінки	3 (20,0 %)	3 (15,8 %)
Лімфовузли	3 (20,0 %)	4 (21,1 %)

Щоб довести переваги хронохемотерапевтичного підходу при проведенні хемотерапії хворим із поширеним РГЗ, на відміну від стандартного режиму, зроб-

лено порівняльний аналіз результатів лікування (табл. 2).

Таблиця 2 — Безпосередні результати лікування поширених форм РГЗ при використанні стандартного і хрономодульованого режимів

Результат	Стандартний режим (n = 15)	Хроно-хемотерапія (n = 19)
Об'єктивна відповідь після курсів ПХТ		
Повна регресія:	1 (6,7 %)	4 (21,1 %)
2	—	2
3	—	1
5	1	1
Часткова регресія:	6 (40,0 %)	11 (57,9 %)
1	—	1
2	—	1
3	—	3
5	3	6
6	3	—
Стабілізація:	—	4 (21,0 %)
2		1
3		1
4		2
Токсичні реакції:		
I ступінь	8 (53,3 %)	14 (73,7 %)
II ступінь	7 (46,7 %)	5 (26,3 %)
Перерви в лікуванні	Мають місце	Відсутні

У 4 хворих основної групи (21,1 %) повну регресію пухлини виявлено в 2 випадках (В-ної, іст. хв. 38487, місцевопоширений РГЗ IIIA стадії — Т3N1M0; Ф-вої, іст. хв. 38234, місцевопоширений РГЗ IIIA стадії — Т3N2M0) після двох курсів неoad'ювантної ПХТ; у 1 хворої (Е-вої, іст. хв. 24743, місцевопоширений РГЗ IIIB стадії — Т4N1M0) після 3 курсів ПХТ і в 1 пацієнтки (Н-ної, іст. хв. 38959, РГЗ IV стадії — Т4N2M1, метастази у м'якій тканині грудної стінки) — після 5-го курсу ПХТ.

В 11 хворих основної групи (57,9 %) було досягнуто часткової регресії й у 4 (21,0 %) — стабілізації процесу.

Якщо в 26,3 % хворих основної групи часткова регресія пухлини мала місце вже після 1–3-го курсів, то в контрольній — тільки після 5–6-го.

На той час тут досягнуто повної регресії в 6,7 % випадків, часткової — в 40,0 % і стабілізації процесу — у 53,3 %.

Як видно з наведених даних, клінічного ефекту було досягнуто в 79 % пацієнток основної групи, тоді як при стандартному використанні хемотерапії — тільки в 46,7 %.

У хворих, що отримали хемотерапію у хрономодульованому режимі, токсичні реакції 1-го ступеня спостерігали у 73,7 % випадків, а в жінок групи порівняння — в 53,3 %. Частість розвитку токсичних

реакцій 2-го ступеня у пацієнток основної групи була в 1,8 разу меншою.

Наводимо конкретні приклади.

Приклад 1. Хвора В-на, 1939 р. народження, іст. хв. 38487, госпіталізована до Інституту медичної радіології ім. С.П. Григор'єва 03.02.2003 р. Діагноз при цьому: Са gl. Mammae sin T3N1M0, цитологія № 398, 399 від 29.01.2003 р. — рак з помірним та низьким диференціюванням з метастазом у лімфовузол.

Гемограма від 04.02.2003 р.: лейкоцити — $5,0 \times 10^9/\text{л}$; лімфоцити — 31 % ($1,8 \times 10^9/\text{л}$); нейтрофіли — 57,6 % ($3,9 \times 10^9/\text{л}$); еритроцити — $4,13 \times 10^{12}/\text{л}$; гемоглобін — 120 г/л, тромбоцити — $154 \times 10^9/\text{л}$.

11.02–23.02.2003 р. — 1-й курс ПХТ у хрономодульованому режимі: 5-FU — 2 г, ДОХ — 80 мг, МТХ — 80 мг, циклофосфан — 2,8 г.

Діаметр пухлини — 6×5 см.

18.03–25.03.2003 р. — 2-й курс ПХТ у хрономодульованому режимі: 5-FU — 2 г, ДОХ — 80 мг, МТХ — 80 мг, вінкристин — 4 мг.

Повна резорбція пухлини.

25.04.2003 р. проведено операцію в обсязі радикальної мастектомії. ПГЗ № 5468–78 від 05.05.2003 р. — пухлинних змін не виявлено (у центральній частині ділянки ущільнення $5 \times 6 \times 4$ см), метастази в регіонарні лімфовузли відсутні.

12.05–12.06.2003 р. — гамма-терапія на ділянку під- та надключичних і парастернальних лімфовузлів у СОД 40 Гр.

23.06–08.07.2003 р. — 3-й курс ПХТ у хрономодульованому режимі: 5-FU — 2 г, ДОХ — 80 мг, МТХ — 80 мг, вінкристин — 4 мг.

Гемограма від 24.06.2003 р.: лейкоцити — $3,5 \times 10^9/\text{л}$; лімфоцити — 42,2 % ($1,5 \times 10^9/\text{л}$); нейтрофіли — 46,5 % ($1,6 \times 10^9/\text{л}$); еритроцити — $3,67 \times 10^{12}/\text{л}$; гемоглобін — 103 г/л; тромбоцити — $152 \times 10^9/\text{л}$.

Протокол лікування виконано повністю, без перерв, токсичні реакції 1-го ступеня, ускладнення з боку гемопоезу відсутні.

Приклад 2. Хвора Ф-ва, 1949 р. народження, іст. хв. 38234, госпіталізована до Інституту медичної радіології ім. С.П. Григор'єва 13.01.2003 р. Діагноз при цьому: Са gl. Mammae dex T3N2M0, цитологія 81, 82 від 10.01.2003 р. — залозистий рак з помірним та низьким диференціюванням з метастазами у лімфовузлі.

Гемограма від 14.01.2003 р.: лейкоцити — $5,3 \times 10^9/\text{л}$; лімфоцити — 30,5 % ($1,6 \times 10^9/\text{л}$); нейтрофіли — 69,5 % ($3,9 \times 10^9/\text{л}$); еритроцити — $3,75 \times 10^{12}/\text{л}$; гемоглобін — 110 г/л; тромбоцити — $188 \times 10^9/\text{л}$.

15.01–28.01.2003 р. — 1-й курс ПХТ у хрономодульованому режимі: 5-FU — 2 г, ДОХ — 80 мг, МТХ — 80 мг, циклофосфан — 2,8 г.

Діаметр пухлини — 4×5 см.

20.02–05.03.2003 р. — 2-й курс ПХТ у хроно-

модульованому режимі: 5-FU — 2 г, ДОХ — 80 мг, МТХ — 80 мг, вінкристин — 4 мг.

Повна резорбція пухлини.

24.04.2003 р. проведено операцію в обсязі радикальної мастектомії. ПГЗ № 5934—44 від 07.05.2003 р. — інфільтруюча протокова карцинома, метастази у 4 лімфовузла, пухлинний вузол чітко не виявляється.

12.05—12.06.2003 р. — гамма-терапія на ділянку під- та надключичних і парастернальних лімфовузлів у СОД 40 Гр.

23.06—08.07.2003 р. — 3-й курс ПХТ у хрономодульованому режимі: 5-FU — 2 г, ДОХ — 80 мг, МТХ — 80 мг, вінкристин — 4 мг.

Гемограма від 24.06.2003 р.: лейкоцити — $3,1 \times 10^9$ /л; лімфоцити — 31 % ($1,0 \times 10^9$ /л); нейтрофіли — 54,5 % ($1,7 \times 10^9$ /л); еритроцити — $4,31 \times 10^{12}$ /л; гемоглобін — 127 г/л; тромбоцити — 172×10^9 /л.

Протокол лікування виконано повністю, без перерв, токсичні реакції 1-го ступеня відповідно до загальноприйнятої шкали токсичності.

Цілком зрозуміло, що застосування хемопрепаратів у певний час доби не означає повного усунення токсичності і полегшення лікування. Цього можна досягти простим зменшенням дози. Як відзначають провідні дослідники цього напрямку в онкології [5] і підтверджують наведені нами приклади переваг хронохемотерапії, порівняно з традиційною, не існує одного часу доби, найліпшого для всіх препаратів. Але кожен з них має свій оптимальний час найменшої токсичності відносно критичних органів і може бути використаний у певний період доби.

Останнім часом у літературі обговорюються питання про використання високодозної хемотерапії у комплексному лікуванні інфільтративно-набрякових форм РГЗ, а отримані авторами результати свідчать про перспективність подальшого вивчення високодозної ад'ювантної хемотерапії даного контингенту хворих [6]. З цих позицій розроблена нами технологія хронохемотерапії поширених форм РГЗ може сприяти розвитку цього напрямку для підвищення ефективності протипухлинного лікування в умовах мінімальної токсичності й інтенсифікації дози цитостатичних препаратів.

Таким чином, використання поліхемотерапії у хворих на РГЗ з урахуванням часових термінів введення кожного з цитостатиків дозволило досягти повної або часткової регресії у 79 % випадків проти 46,7 % при стандартному режимі її проведення. Розроблена технологія хронохемотерапії поширених форм РГЗ дозволяє значно знизити тяжкість токсичних реакцій і провести антибластомне лікування без перерв у повному обсязі.

Література

1. Focan C. // *Pharm. Ther.* — 1995. — Vol. 67, № 1. — P. 1–52.
2. Abrahamsen J.F., Sothorn R.B., Sandberg S. et al. // *Biol. Rhythm. Res.* — 1999. — Vol. 30, № 1. — P. 29–53.

3. Smaaland R., Sothorn R.B., Laerum O.D., Abrahamsen J.F. // *Chronobiol. Intern.* — 2002. — Vol. 19, № 1. — P. 101–128.

4. Москаленко І.П., Никифорова Н.А., Сухіна О.М. // *УРЖ.* — 2000. — Т. IX, вип. 3. — С. 286–290.

5. Filipisky E., Tampellini M., Liu H. et al. *Preclinical Chronopharmacology of new anticancer drugs // Joint meeting of 8th Int. Conf. of Chronopharmacology and chronotherapeutics.* — Virginia, USA, 1999. — P. 88.

6. Мистакопуло М.Г., Лактионов К.П., Птушкін В.В., Портной С.М. и др. *Высокодозная химиотерапия в комплексном лечении инфильтративно-отечной формы рака молочной железы // Матер. VII Рос. онкол. конгр.* — М., 2003. — С. 235–236.

М.І. Пилипенко, Л.Г. Розенфельд,
О.М. Сухіна, А.В. Свиначенко,
Н.А. Никифорова, Т.П. Грищенко,
О.М. Тарасова, А.М. Насонова

*Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України (Харків)*

Хрономодульована терапія раку шийки матки і прямої кишки

Chronomodulated therapy for cancer of the uterus and rectum

Актуальність лікування раку шийки матки (РШМ) і прямої кишки (РПК) обумовлена насамперед неухильним зростанням кількості хворих на ці нозології. В структурі смертності від злоякісних новоутворів у світі, за даними ВООЗ, РПК займає друге місце після раку легень, а РШМ — друге місце серед раків жінок (після раку грудної залози) [1].

Одним із способів впливу на пухлинний процес при цих захворюваннях є променева терапія (ПТ) як компонент комбінованого лікування або самостійний метод при РШМ і як компонент комплексного лікування РПК. В останньому випадку для максимального ураження пухлини все частіше стали використовувати поєднану передопераційну променеву і хемотерапію [2].

Інтенсифікація протипухлинної терапії завжди безпосередньо пов'язана з підвищенням уразливості пухлини, однак водночас потребує пошуку засобів мінімізації її ушкоджувальної дії на нормальні тканини-мішені.

Ушкодження прямої кишки і сечового міхура складають основу променевої патології у хворих на РШМ і РПК, що визначає якість життя осіб, вилікуваних від пухлини, і можуть стати фактором, який вимагає вимушених перерв у лікуванні або редукції доз [3–5].

На сьогодні переконливо доведені ритмічні зміни клітинної проліферації в мітотично активних тканинах і органах. Усі нормальні проліферуючі тканини піддаються циркадним коливанням з експресією різних фаз клітинного циклу. Добові коливання клітинного поділу характерні для слизової шлунково-кишкового тракту, а також епідермісу, епітеліальних клітин сечового міхура, гемопоетичної системи [6–8], що виявляється в єдиному максимумі проліферативної активності в певний час доби.

Дані про те, що чутливість нормальних тканин до впливу радіації й хемопрепаратів ритмічно змінюється протягом доби [9], дозволяють розробити підходи у проведенні радіо- та хемотерапії або їх комбінації в умовах найменшої токсичності з урахуванням добових ритмів проліферативної активності тканин-мішеней для вибору оптимального часового режиму використання ПТ і хемотерапії.

Метою дослідження є використання поєднаної променевої терапії (ППТ) РШМ і неоад'ювантної радіохемотерапії РПК в умовах мінімальної токсичності.

Клініко-лабораторні дослідження проведено 42 хворим на місцевопоширений (МП) РШМ і 25 — на первинно-резектабельний РПК. Вік пацієнтів коливався від 34 до 73 років.

Діагноз було верифіковано гістологічно або цитологічно. Пацієнти за стадіями захворювання були розподілені таким чином: РШМ II стадії (T2bNXM0) — 18 хворих, III стадії (T2bN1M0—T3bNXM0) — 21, IV стадії (T4NXM1) — 7; РПК I стадії (T1—2N0M0) — 10, II стадії (T3—4N0M0) — 15 осіб.

Усім хворим на РШМ проводили курс ППТ у СОД 85—95 Гр в точці А і 56—62 Гр в точці В.

Оцінені відмінності щодо перенесення курсів ПТ хворими на РШМ, опромінюваними у різні часові терміни доби. Перша група (14 пацієнток) отримувала ПТ о 7.00—10.00 год. ранку, 2-га (5) — о 12.00—14.00 год. і 3-тя (8) — о 18.00—21.00 год.

Контрольну групу склали 25 жінок (ретроспективні дані), яким ППТ проводили в стандартному режимі без урахування часу опромінювання.

Серед хворих на РПК радикальне хірургічне лікування отримали 25 осіб. П'ятнадцятьом із них (основна група) було проведено передопераційний курс радіохемотерапії з використанням дистанційної гамма-терапії о 8.00—10.00 год. у режимі середнього фракціонування, СОД на пряму кишку і параректальну клітковину 25 Гр за 5 щоденних фракцій у поєднанні з 5-денною хемотерапією із використанням кальцій-фолінату (Сf) 30 мг/кг на добу болюсно і 5-фторурацилу (5-FU) 450 мг/м² внутрішньо крапельно щоденно з 24.00 до 4.00 год. ранку (перед кожним сеансом опромінювання) з оперативним утрученням через 24 год. Контрольну групу склали 10 пацієнтів, які отримали тільки 5-денний курс передопераційної ПТ у зазначеному вище режимі без урахування часу доби її виконання.

Проведено порівняльний аналіз частоти розвитку променевих реакцій кишечника і сечового міхура при лікуванні МП РШМ з використанням хрономодульованого режиму опромінювання хворих і стандартного.

Безпосередні результати ППТ РШМ наведені в табл. 1. Привертає увагу той факт, що явища ентероколіту мали місце в 7,1 % хворих, опромінюваних о 7.00—10.00 год., тоді як при стандартному режимі і при опромінюванні в денний або вечірній час — відповідно у 28,0 і 23,1 %. Тривалість даної промене-

невої реакції становила 6—9 днів з моменту початку коригувальної терапії без порушення ритму опромінювання.

Цистити спостерігалися в основній і контрольній групах практично з однаковою частотою і не потребували перерв у лікуванні.

На наш погляд, такі результати можна пояснити тим, що опромінювання в ранньо-вранішній час припадає на період найменшої проліферативної активності епітелію шлунково-кишкового тракту [10] і це запобігає розвитку променевих ентероколітів. Щодо частоти розвитку променевих реакцій сечового міхура не отримано даних про відмінності ані відносно часу доби проведення ПТ, ані стандартного режиму. Ймовірно, відсутність залежності частоти променевих циститів від часу опромінювання зумовлена тим, що епітелій сечового міхура належить до тканин, які проліферують досить повільно.

Таблиця 1 — Результати лікування МП форм РШМ при використанні традиційного і хрономодульованого режимів радіотерапії

Результат	Режим		
	стандартний	хрономодульований	
		7.00—10.00	12.00—14.00 або 18.00—20.00
Кількість хворих	25	14	13
Регресія:			
повна	8 (32,0 %)	6 (42,9 %)	4 (30,8 %)
часткова	13 (52,0 %)	8 (57,1 %)	7 (53,8 %)
Ентероколіт	7 (28,0 %)	1 (7,1 %)	3 (23,1 %)
Цистит	4 (16,0 %)	2 (14,3 %)	2 (15,1 %)
Перерви в лікуванні	наявні	відсутні	наявні

Порівняльний аналіз результатів ППТ МП форм РШМ в хрономодульованому і традиційному режимах довів, що використання радіотерапії з урахуванням часу доби дозволяє:

- 1) на 16 % збільшити частоту повної або часткової регресії пухлини;
- 2) в 3—4 рази знизити частоту променевих ентероколітів;
- 3) провести ПТ без вимушених перерв і в повному обсязі;
- 4) констатувати, що оптимальним терміном для опромінювання є період 7.00—10.00 год. ранку, а опромінювання в періоди 12.00—14.00 і 18.00—20.00 год. не має переваг порівняно з традиційним, коли час опромінювання змінюється кожного тижня.

Результати, які ми отримали при використанні хронорадіотерапії МП РШМ, дозволили застосувати цей підхід при проведенні передопераційного курсу поєднаної радіохемотерапії первинно-резектабельного РПК I—II стадій (T1—2N0—1M0).

Хворим (8 чол. і 7 жін. віком 35—76 років) проводили 5-денне неоад'ювантне хемопроменеве

лікування в хрономодульованому режимі, під час якого пацієнт отримував:

1) хемотерапію 5-FU в дозі 500 мг/м² з 24-ї до 4-ї год. шляхом внутрівнної крапельної інфузії з попереднім введенням Cf в дозі 20 мг/м² болюсно о 24 год. — з 1-го по 5-й день;

2) дистанційну гамма-терапію у режимі середнього фракціонування дози (разова доза 5 Гр щоденно з 1-го по 5-й день); СОД на малий таз 25 Гр. Опромінювання проводили з 8.00 до 10.00 год. ранку.

Контрольну групу склали 10 пацієнтів, які отримали тільки передопераційний курс ПТ у стандартному режимі (25 Гр за 5 фракцій).

З літератури відомо, що використання 5-денного передопераційного курсу ПТ РПК в СОД 25 Гр в 30–37 % випадків призводить до розвитку післяопераційних ускладнень (уповільнення регенерації в післяопераційній рані, тривале гноєння анастомозів, гнійно-запальні процеси, анемії та лейкопенії) [11].

Такі дані викликають побоювання, що одночасна хемопроменева терапія у хворих із даною локалізацією злоякісного процесу може призвести до збільшення побічних ефектів.

Отримані нами результати використання радіохемотерапії РПК у хрономодульованому режимі наведено в табл. 2.

Таблиця 2 — Результати використання неoad'ювантної хемопроменевої терапії резектабельного РПК

у порівнянні з традиційним протоколом лікування

лікування	Протокол лікування	
	+ операція (n = 10)	25 Гр + 5-FU/Cf + операція (n = 15)
Загальні реакції I ст. (підсилення більшого синдрому, слабкість, погіршення самопочуття)	6 (60 %)	9 (60 %)
Нудота/блювання I ст.	2 (20 %)	4 (26,7 %)
Цистит I ст.	3 (30 %)	5 (33,3 %)
Ентероколіт I-II ст.	3 (30 %)	5 (33,3 %)
Анемія	4 (40 %)	6 (46,2 %)
Лейкопенія	2 (20 %)	3 (23,1 %)
Пригнічення імунної системи	1 (10 %)	—
Гнійно-запальні ускладнення	1 (10 %)	—
Недостатність міжкишкового анастомозу	1 (10 %)	1 (6,7 %)

Аналізуючи результати неoad'ювантної радіохемотерапії в хрономодульованому режимі, можна відзначити, що одночасне проведення променевої та хемотерапії не призводить до зростання токсичності та кількості післяопераційних ускладнень в порівнянні з традиційним протоколом передопераційного опромінювання.

Отже, можна відзначити, що використання ПТ МП РШМ в ранковий час доби є оптимальнішим відносно зменшення токсичних реакцій кишечника і дозволяє знизити частоту виникнення явищ ентероколіту в 3 рази, порівняно з денним або вечірнім термінами опромінювання, та в 4 рази відносно стандартного режиму, коли час проведення променевого лікування змінюється кожного тижня. П'ятиденна неoad'ювантна хемопроменева терапія при резектабельному РПК за умови її проведення в хрономодульованому режимі відзначається низькою токсичністю, яка не перевищує рівня токсичності проведених ізольовано променевої чи хемотерапії і не позначається на кількості післяопераційних ускладнень.

Література

1. *Survival of Cancer Patients in Europe: The Eurocare-2 Study* / Ed. F. Berrino, R. Capocaccia, J. Estive et al. // *IARC Sci. Publ.* — 1999. — № 151.
2. Воробьев Г.И., Одарюк Т.С., Костромина К.Н., Царьков П.В. и др. // *Рос. онкол. журн.* — 2001. — № 1. — С. 4–9.
3. Бардычев М.С. Лучевые повреждения // *Лучевая терапия злокачественных новообразований* / Под ред. Е.С. Киселевой. — М.: Медицина, 1996. — С. 437–459.
4. Coia L., Myerson R., Tepper J. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1995. — Vol. 31, № 5. — P. 1213–1236.
5. Hamada K., Kihana T., Kataoka M. et al. // *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* — 1999. — Vol. 10, № 6. — P. 365–370.
6. Brown N.R. // *J. Invest. Dermatol.* — 1991. — Vol. 97. — P. 273–280.
7. Smaaland R., Sothorn R.B., Lote K. et al. // *In vivo.* — 1995. — № 9. — P. 379–389.
8. Scheving L.E. *Chronobiology of cell proliferation in mammals: implications for basic research and cancer chemotherapy* // *Cell Cycle Clocks.* — New York, 1984. — P. 455–499.
9. Blank M.A., Gushchin V.A., Halberg F. et al. // *In vivo.* — 1995. — № 4. — P. 395–400.
10. Marra G., Ahti M., Percesepe A. et al. // *Ibid.* — 1994. — Vol. 106. — P. 982–987.
11. Сенютович Р.В., Гонца А.О., Штрек П. та ін. *Комбінована і комплексна терапія раку прямої кишки.* — Чернівці, 2002. — 226 с.

А.В. Привалов, А.В. Важенин,
Е.А. Надвикова

Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Радиационная онкология и ангиология» Южно-Уральского научного центра РАМН (Россия, Челябинск)

Челябинский областной онкологический диспансер,

Челябинская государственная медицинская академия

К вопросу о «радиоиндуцированных» опухолях после комбинированного лечения с предоперационным облучением

On «radioinduced» tumors after multimodality treatment with pre-operative irradiation

При оценке комбинированного лечения (КЛ) с предоперационным облучением как фактора риска

развития метакронных первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗН) нами были изучены результаты КЛ 27428 пациентов, наблюдавшихся в Челябинском областном онкологическом диспансере с 1969 по 1999 г.

В изучаемой группе КЛ первой опухоли проведено всем больным, из них у 192 (0,7 %) на фоне излеченности или продолжительной ремиссии первичной опухоли возникли метакронные ПМЗН. У этих пациентов имелось 192 «первых» злокачественных опухоли, 192 — «вторых» и 103 «третьих», всего 487 опухолей. Более трех метакронных ПМЗН ни у одного больного не было отмечено.

Целесообразно следующее деление метакронных ПМЗН на фоне КЛ, — опухоли, метакронно возникшие: 1) в поле облучения на фоне проведенного КЛ; 2) вне поля облучения.

В первую подгруппу вошло 98 больных с 244 опухолями. В поле облучения после КЛ выявлено 146 новых опухолей (98 «вторых» и 48 «третьих»). Соотношение «вторых»/«третьих» опухоли для этой подгруппы было 2:1. Среднее время выявления «второй» опухоли составило $4,1 \pm 1,3$ г., «третьей» — $5,9 \pm 0,8$ г.

Во вторую подгруппу вошли 94 пациента с 243 опухолями. Всего вне зоны облучения после КЛ первичной опухоли нами выявлено 149 вновь возникших злокачественных новообразований (94 «вторых» и 55 «третьих»). Соотношение «вторых»/«третьих» опухоли для этой подгруппы также 2:1. Средние сроки развития «вторых» опухолей вне поля облучения составили $3,4 \pm 1,5$ г., «третьих» — $4,6 \pm 0,7$ г., что достоверно меньше, чем в поле облучения ($p < 0,05$).

Больных с метакронно-синхронными ПМЗН, развившимися на фоне проведенного КЛ одновременно в поле и вне поля облучения, в нашем материале не имелось.

При сравнении обеих подгрупп видно, что «вторые» и «третьи» опухоли одинаково часты как в поле облучения, так и вне его (табл. 1).

Таблица 1 — Сопоставление частоты «вторых» и «третьих» ПМЗН в поле и вне поля облучения

Локализация, опухоли	В поле облучения (n = 146)	Вне поля облучения (n = 149)	p (Фишер)	Заключение о достоверности различий
«Вторые»	98 (67,1 %)	94 (63,1 %)	0,5415	Недостоверно
«Третьи»	48 (32,9 %)	55 (36,9 %)	0,5415	Недостоверно

Для выявления опухолей, КЛ которых сопровождается повышенным риском развития метакронных ПМЗН, проведена статистическая обработка исходных данных с использованием выборочного метода с расчетом несимметричных интервалов. Полученные данные иллюстрирует рис. 1.

Как следует из него, к опухолям, КЛ которых сопровождается наиболее вероятным риском развития метакронных ПМЗН, следует отнести рак грудной железы ($p = 0,14$ %), рак прямой и толстой кишки ($p = 0,05-0,095$ %), рак кожи (0,095 %), рак желудка ($p = 0,07$ %). При этом вероятность развития метакронных ПМЗН хотя и превышает случайные величины, тем не менее не выходит за пределы общей частоты 0,7 %.

Проведенное изучение частоты и характера первично-множественных злокачественных новообразований в поле облучения фактически означает ретроспективную оценку экспериментального лучевого канцерогенеза. Интервал между нанесением канцерогенного воздействия (во время КЛ «первой» опухоли) и клинической манифестацией опухолевого процесса, развившегося de novo, составляет от $4,1 \pm 1,3$ до $5,9 \pm 0,8$ г. Однако «эффективность» (возможность реализации) такого варианта канцерогенеза невелика и составляет менее 1 %.

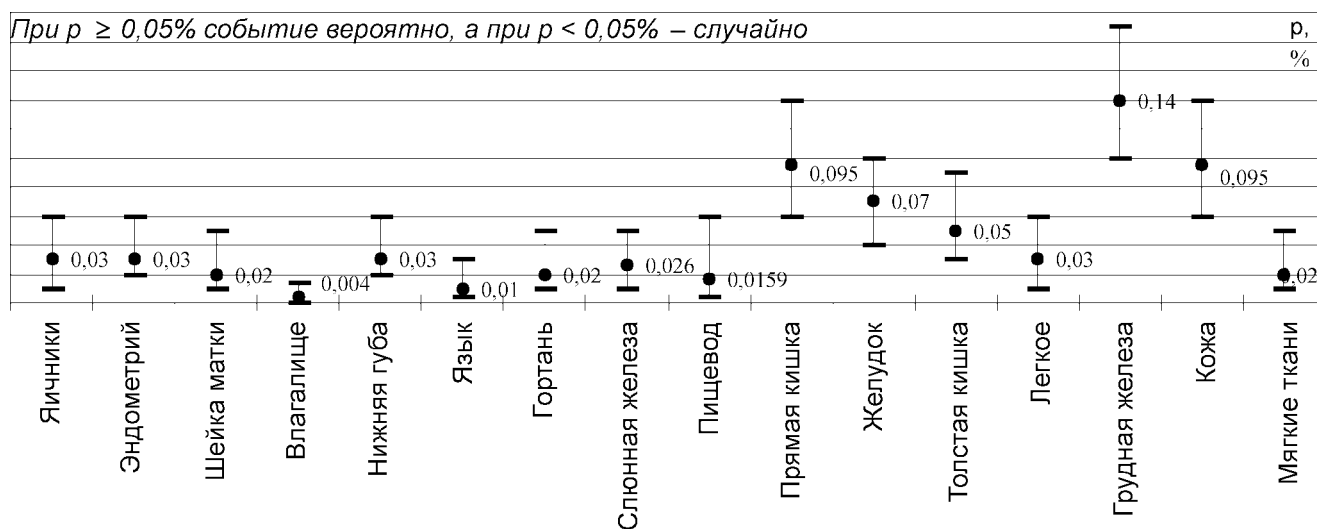


Рис. 1 — Вероятность (p) появления метакронных ПМЗН на фоне проведенного КЛ

Таким образом, КЛ с компонентом предоперационного облучения, проведенное с соблюдением радиобиологических принципов, не относится к облигатным факторам риска развития метакронных первично-множественных злокачественных новообразований.

В.О. Рогожин, Є.М. Божок, М.І. Пилипенко
Науково-діагностичний центр «Здоров'я літніх людей» АМН України (Київ),

Інститут медичної радіології
і.м. С.П. Григор'єва АМН України (Харків)

Прицільна тонкоголкова аспіраційна біопсія в диференційній діагностиці раку грудної залози Guided thin-needle aspiration biopsy in differential diagnosis of breast cancer

Рак грудної залози (РГЗ) посідає третє місце у структурі захворюваності на злоякісні пухлини в світі після раку легень та раку шлунка і складає 10 % від усієї захворюваності, а щорічне зростання складає в середньому 2 % [1]. В Україні РГЗ є найчастішою формою раку в жінок і становить серйозну медичну й соціальну проблему. Абсолютна кількість хворих на РГЗ в Україні збільшилася з 14171 (1996 р.) до 14806 (2001 р.), а на 100 тис. жіночого населення відповідно з 54,1 до 56,4 [2].

На жаль, точно диференціювати злоякісний процес від доброякісного за результатами мамографії (ММГ) та ультразвукового дослідження (УЗД) можна далеко не завжди. Для правильного вибору лікувальної тактики виключно важливою є цитологічна або гістологічна верифікація патологічного новоутвору.

Тонкоголкова аспіраційна біопсія (ТАБ), що застосовується досить давно, для цитологічного аналізу є найпростішою та найдоступнішою процедурою

біопсії в мамології. В економічно розвинених країнах світу запроваджена в клінічну практику цифрова стереотаксична ТАБ під мамографічним контролем, яка дозволяє виконувати високоточну біопсію патологічних новоутворів, у тому числі й тих, що не пальпуються й не візуалізуються ультразвуком, із чутливістю 68–77 % та специфічністю до 99,6 % [3, 4].

Ультразвукова діагностика грудних залоз є одним із найважливіших методів променевої діагностики, а серед методів візуально контрольованих інвазивних процедур саме сонографія є найпростішим і найбезпечнішим методом контролю в режимі реального часу [5, 6].

Метою нашої роботи було оцінити можливості прицільної ТАБ у диференційній діагностиці РГЗ.

Під нашим спостереженням перебувало 249 пацієнток віком 14–82 роки, в яких при комплексному клінічному мамографічно-сонографічному обстеженні було виявлено патологічний новоутвір грудної залози. Всі дослідження жінкам репродуктивного віку виконували з 6-го по 14-й день менструального циклу. Для проведення диференційної діагностики на доопераційному етапі ми застосовували цифрову стереотаксичну ТАБ і ТАБ під контролем УЗД.

Візуально контрольована тонкоголкова аспіраційна біопсія для цитологічного аналізу є важливим доповненням до клінічного й променевого методів дослідження. Як показання до проведення процедури прицільної ТАБ ми розглядали такі стани:

- 1) пальповані чи непальповані патологічні новоутвори з високою ймовірністю малігнізації;
- 2) мультифокальний та мультицентричний типи росту патологічних новоутворів;
- 3) кістозні новоутвори при больовому синдромі;
- 4) кістозні новоутвори, які не відповідають УЗ-вимогам простої кісти;
- 5) невизначені гіпоехогенні маси;
- 6) доброякісні новоутвори при необхідності отримання впевненості щодо їх доброякісного характеру росту.

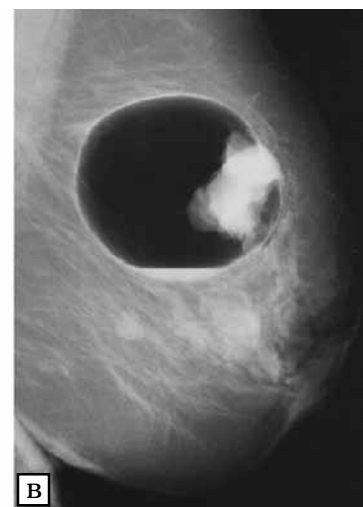


Рис. 1 — Тонкоголкова аспіраційна біопсія: а — УЗ-наведення; б — СС-проекція та в — МЛО-проекція пневмокістографії

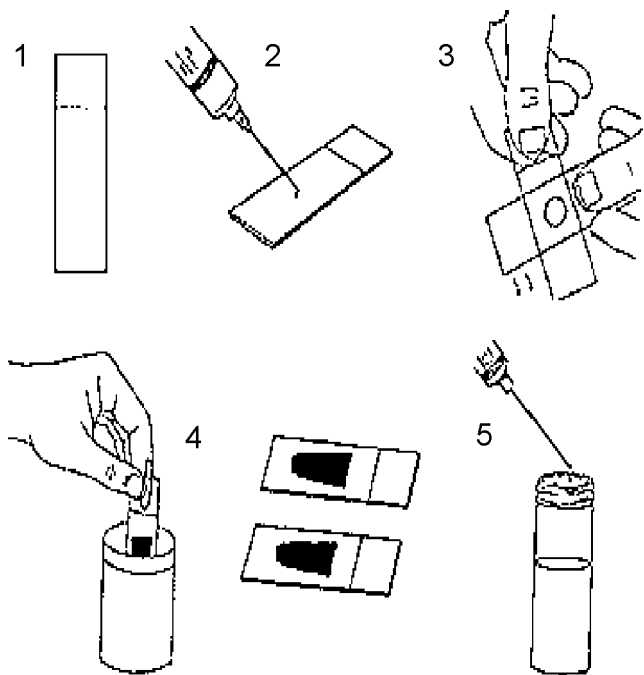


Рис. 2 — Приготування цитологічних препаратів: 1) — підписати предметне скло; 2) — нанести цитологічний матеріал; 3) — накрити іншим склом і без зусиль зробити ковзний рух; 4) — занурити в спирт або висушити; 5) — промити голку у фізіологічному розчині

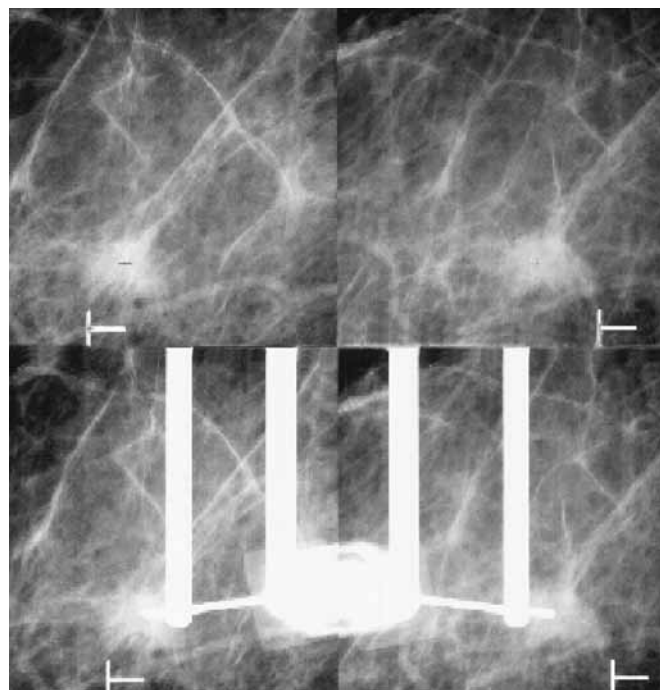


Рис. 3 — Цифрова стереотаксична ТАБ

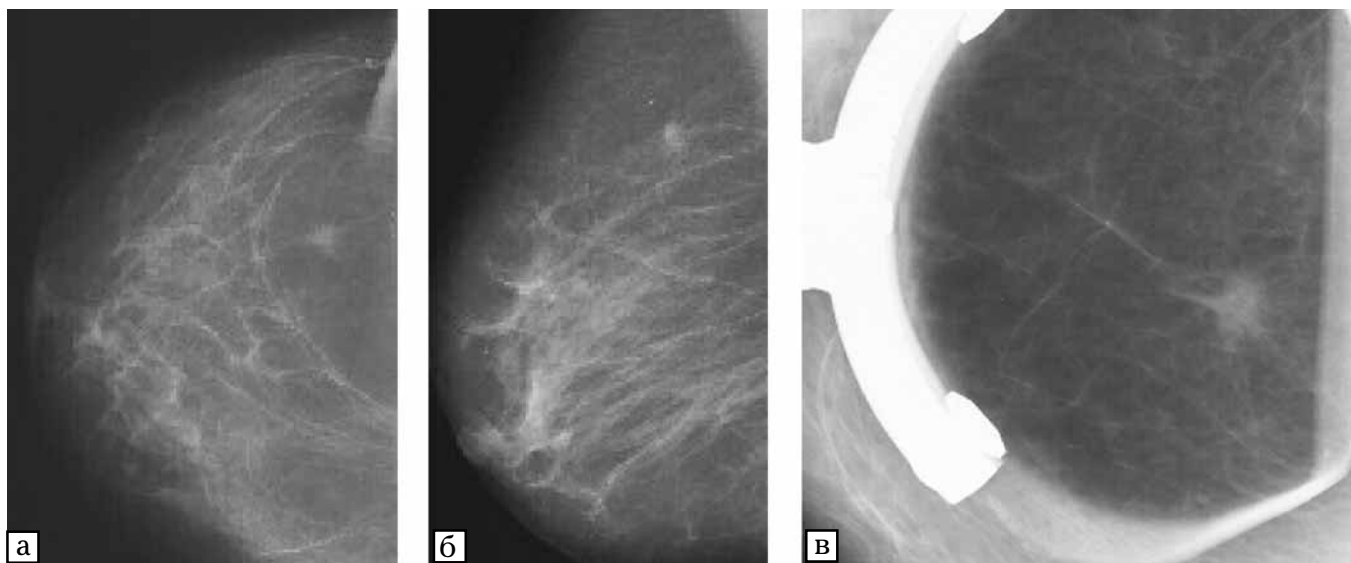


Рис. 4 — Мамографія: а — в СС- та б — в МЛО-проекціях; в — з точковою компресією та збільшенням у 1,8 разу

Для процедури ТАБ застосовували голки розміром 23G–21G (з мандреном), а також шприці на 10 і 20 мл. Візуальний контроль здійснювали за допомогою УЗД чи цифрової стереотаксичної приставки. В тих випадках, коли новоутвір чітко візуалізувався ультразвуком, ми проводили ТАБ під УЗ-контролем, застосовуючи метод free hand (рис. 1, 2). Цитологічні препарати виготовлялися невідкладно, згідно з вимогами лікаря-цитолога.

Разом ми виконали 598 процедур прицільної ТАБ, від 1 до 5 пункцій для кожного випадку в залежності від виду й розмірів новоутвору. З них у 102 спосте-

реженнях під стереотаксичним наведенням (рис. 3, 4) та в 147 під УЗ-контролем. В 11 випадках перед виконанням процедури ТАБ ми застосовували місцеву анестезію 2 %-вим розчином лідокаїну, що було зумовлено бажанням пацієнток.

Описані вище методики дозволили нам діагностувати злоякісний характер процесу в 60 (24,1 %) випадках, у 9 (3,6 %) ми отримали псевдонегативний результат, в 3 (1,2 %) — псевдопозитивний. У 18 (7,3 %) випадках результати цитологічного дослідження матеріалу ТАБ були непевними чи малоінформативними. В 159 (63,8 %) процедура прицільної

ТАБ дозволила нам установити доброякісний характер виявлених змін, що було підтверджено динамічним спостереженням упродовж двох років. За нашими даними, чутливість і специфічність прицільної ТАБ склали 75,2 та 99,1 % відповідно.

У трьох випадках процедура прицільної ТАБ спричинялася до ускладнень у вигляді гематоми (у 2 хворих) і післяпункційного інфекційного маститу (в 1 хворій).

Розміри злоякісних новоутворів варіювали від 5 до 35 мм. У всіх випадках результати були підтверджені в післяопераційному морфологічному дослідженні.

Отже, процедура прицільної ТАБ є простим і ефективним методом верифікації патологічних новоутворів грудної залози. Вибір техніки проведення цієї процедури має відповідати локалізації, природі патологічного новоутвору й специфіці процедури, яка проводиться.

Для отримання достатнього клітинного матеріалу, не змішаного з кров'ю, слід застосовувати ефективний аспіраційний метод.

Література

1. Заридзе Д.Г. // *Вопр. онкол.* — 2002. — Т. 48, № 4–5. — С. 489–495.
2. Бугайцов С.Г. *Рак молочной железы — реабилитация, коррекция психосоматических расстройств в процессе комплексного лечения: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.* — К., 2003.
3. Leifland K., Lagerstedt U., Svane G. // *Acta Radiologica.* — 2003. — Vol. 44, № 4. — P. 387–391.
4. Andreu F.J., Sentis M., Castaner E. et al. // *Eur. Radiol.* — 1998. — Vol. 8, № 8. — P. 1468–1474.
5. Fornage B.D., Coan J.D., David C.L. // *Radiol. Clin. North Am.* — 1992. — Vol. 30. — P. 167–185.
6. Saarela A.O. // *Ann. chir. et gynaecol.* — 2000. — Vol. 89, № 2. — P. 143–144.

А.В. Савельев, А.В. Важенин, А.А. Лукин,
О.А. Гладков, Е.Ю. Кандакова

Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Радиационная онкология и ангиология» Южно-Уральского научного центра РАМН (Россия, Челябинск)

Челябинский областной онкологический диспансер

Радиомодифицирующая химиотерапия в лечении больных раком внутригрудного отдела пищевода Radiomodifying chemotherapy in treatment of intrathoracic esophagus cancer

С начала 2000 года в ООД г. Челябинска используется радиомодифицирующая химиотерапия либо в программе предоперационного воздействия, либо в самостоятельном варианте по следующим схемам.

При лечении злокачественных опухолей пищевода в режиме динамического фракционирования дозы используется такая схема введения химиопрепаратов:

5-фторурацил из расчета 1 мг/м² площади тела внутривенно методом пролонгированной 96-часовой

инфузии до начала лучевой терапии (ЛТ) (предварительно пациентам устанавливали подключичный катетер) с 1-го по 5-й день. Инфузия проводится шприцевым насосом со скоростью 2,5 мл/ч;

цисплатин по 30 мг в/в капельно вводится с 8-го по 10-й день с сопутствующей гидратацией и введением противорвотных средств. На фоне введения цисплатина начинают проводить ЛТ: 3 фракции по 4 Гр совпадали с введением цисплатина, затем пациент продолжал получать дистанционную гамма-терапию с разовой общей дозой 2 Гр 13 фракций до средней общей дозы 3 Гр (44 изоГр). Перерыв до оперативного лечения составляет 14–18 дней. Таким образом, длительность предоперационного периода с учетом перерыва составляет 37–39 дней. Если больному не планируется проведение оперативного лечения, то на втором этапе продолжается ЛТ до радикальной дозы. По данной методике пролечено 20 больных. Из них радикальное лечение получили 10 пациентов. Шести больным было отказано в оперативном лечении из-за сопутствующей патологии, а четверо отказались от операции.

При использовании режима укрупненной фракционирования дозы используется следующая схема введения химиопрепаратов:

5-фторурацил вводится в/в ежедневно в дозе 500 мг/сут. методом пролонгированной инфузии;

цисплатин вводится в/в капельно по 10 мг ежедневно на протяжении всего цикла лучевой терапии.

По этой методике пролечено 13 больных. Из них радикальное оперативное лечение получили 8 пациентов, 1 отказался от операции, а 4 было отказано в оперативном лечении из-за сопутствующей патологии.

Всего по данным схемам нами пролечено 35 больных. Их возраст составлял 46–62 года; 59,5 % — до 60 лет. Женщин было 5 (14,3 %), мужчин 30 (85,7 %). По морфологической структуре опухоли большинство пациентов имели плоскоклеточный рак (85 %). Оперативное лечение выполнено 18 (57,4 %). Из них радикально удалена опухоль у 13 (72,2 %), пробные оперативные вмешательства выполнены у 5 (27,7 %).

Непосредственные результаты химиолучевого лечения оценивались через 10 дней после первого этапа лечения по критериям, предложенным ВОЗ и включающим рентгеновское исследование и ФЭГС.

Непосредственные результаты химиолучевого лечения

Результат лечения	Количество больных	
	абс.	%
Стабилизация процесса	5	14,3
Частичная резорбция (ЧР)	20	57,1
Полная резорбция (ПР)	10	28,5
Общий эффект = ЧР+ПР	30	85,7

У всех оперированных больных (n = 13) при гистологическом исследовании макропрепарата был выяв-

лен терапевтичний патоморфоз III или IV ступені.

Во всех случаях ($n = 35$) мы наблюдали клиническое улучшение — купировался синдром дисфагии, появлялся аппетит, отмечалась прибавка в весе.

В процессе химиолучевого лечения отмечены такие лучевые реакции: лейкоцитопения I—II ст. (9); тошнота, рвота, нарушения вкуса (15); эзофагит (7); фебрильная нейтропения (1); сухость рта/носа (4).

Полученные в результате клинических исследований данные позволяют предполагать преимущества использования радиомодификаторов при многокомпонентном лечении рака пищевода. Данный метод отличается доступностью, простотой, удовлетворительной переносимостью. Методика химиолучевой терапии по сравнению с существующими аналогами обеспечивает лучшие клинические результаты за счет преодоления радиорезистентности опухолевого процесса и увеличения повреждающего эффекта. Таким образом, в плане повышения эффективности лечения больных раком пищевода целесообразно использовать комплексные программы с химиолучевым воздействием.

В.С.Сакало, І.О.Клименко, Г.П.Олійніченко,
А.В.Сакало, Т.М.Валевахіна

Інститут урології АМН України (Київ)

Київська міська онкологічна лікарня

Статева функція у хворих на семіному яєчка після однібічної орхієктомії та променевої терапії

Sexual function in patients with testicular seminoma after unilateral orchidectomy and radiation therapy

Семінома яєчка належить до захворювань, що трапляються, як правило, в молодому продуктивному віці і в наш час добре піддаються лікуванню. Орхієктомія і променева терапія (ПТ) дозволяють досягти стійкої ремісії в 90—98 % хворих [1, 2]. Задовільні результати лікування можна пояснити відсутністю метастазів у більшості первинних хворих, переважно лімфогенним поширенням пухлини та її високою радіочутливістю. Зважаючи на високу ефективність терапії та тривале виживання у хворих, переважно молодого віку, нерідко виникає питання про дітородну функцію після лікування.

Метою нашого дослідження було вивчення статевої потенції і дітородної функції у хворих на семіному яєчка після однібічної орхієктомії і ПТ.

Ми спостерігали 216 хворих на типову семіному яєчка. В 56 з них досліджували статеву потенцію і еякулят після однібічної орхієктомії та в різні терміни після проведення телегамматерапії на шляхи регіонарного метастазування. Вік хворих був від 19 до 48 років (середній — 34,6 р.), тривалість спостереження — від 2 до 26 років (в середньому 5,4 р.). При діагностиці первинної пухлини використовували пальпацію, УЗД органів калитки та визначення рівня пух-

линних маркерів (альфафетопротеїн (АФП), хоріонічний гонадотропін (ХГТ), лактат-дегідрогеназу (ЛДГ)). Стадію процесу визначали на підставі пальпації заочеревинних метастазів, видільної урографії, сонографії і КТ органів черевної порожнини, малого таза, а також рентгенографії органів грудної порожнини.

Стадіювання пухлини проводили за такою схемою: стадія I — пухлина обмежена яєчком, капсулою чи сім'яним канатиком; стадія II — наявність заочеревинних метастазів у пахвинних, здухвинних та парааортальних лімфовузлах; стадія III — ураження лімфовузлів вище діафрагми чи метастази у віддалених органах. Стадію I було діагностовано в 48, стадію II — у 18 пацієнтів.

Лікування в усіх випадках починали з високої орхіфунікулектомії. Після гістологічної верифікації пухлини і встановлення стадії процесу проводили ПТ.

Опроміюванню піддавали ділянку заочеревинних та пахвинно-здухвинних лімфовузлів на боці видаленого яєчка до сумарної осередкової дози (СОД) 30—35 Гр при I ст. процесу, 35—40 Гр — при II.

До початку захворювання 45 хворих мали дітей, 13 були неодруженими. Дружини всіх досліджуваних після обстеження гінекологом визнані здатними до зачаття. Фертильність визначали на підставі дослідження еякуляту або за фактом народження дитини.

Опроміювання з двох зустрічних полів проводили на апаратах АГАТ-1, АГАТ-Р1, РОКУС-АМ. Верхня межа поля розташовувалася на рівні між IX і X грудними хребцями, нижня — по нижньому краю замикального отвору таза, бокові — на рівні латерального краю ниркових мисок. У більшості випадків ширина поля становила 12 см і більше. У хворих з I ст. захворювання СОД підводили за 20—25 фракцій, хворих із II ст. лікували за тією ж методикою. Ширину поля обирали з урахуванням необхідності включення в зону опромінення всіх пальпованих метастазів. Профілактичного опромінювання межистиння та калитки не проводили. Здорове яєчко під час променевої дії захищали екранувальними свинцевими блоками.

Контрольні огляди хворих проводили кожні 2 міс. протягом першого року, 3 міс. — другого, 4 — третього року і через 6 міс. на четвертому і п'ятому роках.

П'ятирічне виживання при I стадії становило 95 %, при II ст. — 82 %. Дослідження еякуляту виконано в 38 хворих після однібічної орхієктомії перед проведенням додаткового лікування. Середня концентрація сперматозоонів у 16 хворих (42 %) складала $16,8 \pm 6,2 \times 10^6$ /мл, що вірогідно відрізнялося від показника у практично здорових осіб ($75,8 \pm 6,4 \times 10^6$ /мл). Наведені результати показують, що в цих пацієнтів кількість сперматозоонів була значно зниженою ще під час встановлення діагнозу до проведення ПТ.

Після опромінювання зон регіонарного метастазування 19 (33 %) хворих скаржилися на зниження

частоти статевих зносин та послаблення лібідо, 26 (45 %) відзначали зменшення об'єму еякуляту і пригуплення відчуття оргазму. Троє хворих із пальпованими заочеревинними метастазами говорили про відсутність сперми («сухий оргазм»).

У 29 (78 %) пацієнтів через 3–6 міс. після закінчення лікування діагностували олігозооспермію, у 3 (8 %) — азооспермію. Тільки в 6 хворих встановлено нормальну концентрацію спермій при різко зниженій їх рухливості.

Дослідження еякуляту через 14–18 міс. після ПТ показало поліпшення показників спермограми: значне підвищення концентрації і рухливості сперматозоонів. Нормальні показники еякуляту діагностовано через 18–36 міс. після закінчення лікування у 25 (65 %) пацієнтів.

Через 3–12 років (в середньому 8,6 р.) після ПТ стали батьками 12 хворих на семіному. Вік дітей на сьогодні від 3 до 13 років; усі вони здорові. У 10 подружніх пар, які не бажали мати дітей після захворювання, виконано штучне переривання вагітності через 1–5 років після лікування.

Доза опромінення, яка викликає стерильність у людини, точно не встановлена. Проте експериментальні дані свідчать, що разове опромінювання дозою 0,15 Гр може спричинити олігозооспермію, а понад 1 Гр — аспермію. Час відновлення нормальної спермограми є також дозозалежним. При дозі опромінення від 1 до 3 Гр спермограма відновлюється повністю, хоч і повільно, а при 4–6 Гр — неповністю, і період відновлення тривалий [3].

Більш виражений пригнічувальний ефект ПТ справляє на менш диференційовані клітини (сперматогонії), відносно менше виражену дію — на більш зрілі — сперматиди та сперматозоони.

Після ПТ хворий залишається фертильним доти, доки зрілі зародкові клітини продовжують ділитися. Після цього настає повна стерильність чи субфертильність на період від 12 до 36–48 міс. [4]. Повністю зберегти здорове яєчко від розсіяної радіації при опромінюванні заочеревинних та пахвинно-здухвинних лімфовузлів не вдається. Доведено, що 1,25–2 % від загальної дози опромінення завжди потрапляє на контралатеральне яєчко [2]. Отже, під час курсу ПТ хворі отримують на залишене яєчко дозу від 0,4 до 2 Гр, здатну викликати азооспермію через 2 міс., і зниження концентрації сперматозоонів можливо протягом 40 міс. [5].

У хворих молодого віку із семіною яєчка І стадії, які не мають дітей, для виключення пригнічення сперматогенезу та можливого тератогенного ефекту опромінення перспективним є проведення тактики тільки однічної орхіектомії і подальшого диспансерного спостереження з регулярним ехографічним та томографічним контролем, визначенням специфічних пухлинних маркерів. Їм бажано проводити ПТ тільки у випадку появи метастазів.

Отже, у хворих на семіному яєчка ПТ викликає порушення статевої функції і сперматогенезу. Ці

порушення дозозалежні й повністю або частково минають через 12–48 міс. З метою збереження фертильної функції у хворих молодого віку із захворюванням у І стадії доцільно використовувати тактику тільки однічної орхіектомії і подальше диспансерне спостереження.

Література

1. Marks L.B., Rutgers J.L., Shipley W.U. // *J. Urol.* — 1990. — Vol. 143, № 3. — P. 524–527.
2. Gordon W., Siegmund K., Stanic T.H. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol.* — 1997. — Vol. 38, № 1. — P. 83–94.
3. MacLeod J., Hotchkiss R.S., Sitterson B.W. // *J.A.M.A.* — 1964. — Vol. 187. — P. 637–641.
4. Stutzman R.E., McLeod D.G. // *Urol. Clin. Noth. Amer.* — 1980. — Vol. 7, № 3. — P. 757–764.
5. Orecklin J.R., Kaufman I.J., Thompson R.W. // *J. Urol.* — 1973. — Vol. 109, № 2. — P. 293–295.

Н.Г. Семикоз, Ю.В. Думанський,
Н.В. Купрієнко, Н.Г. Куква,
Т.В. Карпушина, В.П. Фефелова,
А.О. Шумило, М.Л. Тараненко,
О.Ю. Столярова

Донецький обласний протипухлинний центр,
Донецький державний медичний університет
ім. М. Горького

Рак шийки матки ІВ стадії: можливості комбінованого лікування Stage 2B cervical cancer: Capabilities of multimodality treatment

Незважаючи на значні успіхи в онкогінекології, рак шийки матки (РШМ) залишається однією з найпоширеніших злоякісних пухлин у жінок. На сьогодні в світі щороку виявляють близько 500 тисяч нових випадків цього захворювання, РШМ за частістю посідає друге місце в жінок після раку грудної залози. В Україні захворюваність становить 17,2 випадку на 100 тис. населення.

Значне перевищення показників захворюваності над показниками смертності від РШМ вказує на можливість ефективного лікування пухлин даної локалізації (В.М. Мерабішвілі та співавт., 1999, 2001). Однак великі зведені дані Міжнародної федерації гінекологів і акушерів свідчать, що протягом останніх 10–15 років показники смертності зменшуються повільно, а 5-річна виживаність при II–III стадіях не перевищує 50 %.

Нині основними методами лікування хворих на РШМ є хірургічний, променевий і комбінований. Послідовність застосування компонентів променевої терапії (ПТ) у схемах комбінованого лікування хворих на РШМ досі викликає жваву дискусію.

Понад 30 років в Україні й країнах СНД поєднана ПТ застосовується при захворюваннях на РШМ. Її загальні принципи в даний час достатньо визначені. Дистанційне опромінювання, дозволяючи скоротити розміри первинної пухлини, спрямоване головним чином на ділянку тазових лімфатичних вузлів. Головна

мета внутріпорожнинної променевої дії — інактивація первинного пухлинного осередку (ВООЗ, 2000).

Пошук оптимальних режимів розподілу дози в часі протягом багатьох десятиліть є одним із основних напрямків підвищення ефективності ПТ. Ці роботи ґрунтуються на врахуванні інформації, отриманої в радіобіологічних дослідженнях, що стосуються відмінностей у швидкості та повноті відновлення, оксигенації, реоксигенації, здатності до репопуляції пухлин і нормальних тканин.

Наведені в літературі дані дозволяють вважати, що поліпшення результатів комбінованого лікування РШМ можна досягти шляхом використання нових способів ПТ, яка дає високий ушкоджувальний ефект на пухлину, зменшує частість місцевих рецидивів і має менший негативний вплив на тканини та органи, які вимушено потрапляють у зону променевої дії.

Мету нашої роботи становили: удосконалення комбінованого методу лікування хворих на РШМ ІІВ стадії (умовно неоперабельна форма); вивчення можливості переведення неоперабельної стадії захворювання в операбельну з наступним плануванням оперативного втручання; послаблення променевих реакцій і ушкоджень в результаті проведення супутньої терапії, профілактика метастазування та поліпшення якості життя пацієнтів.

Починаючи з 2001 р. лікування хворих із ІІВ стадією РШМ ми проводили за такою методикою.

Перший етап — дистанційна ПТ, РОД 2,5 Гр, СОД 30 Гр; внутріпорожнинна Со-терапія, РОД 10 Гр, СОД 20 Гр. Лікування проводимо на фоні протизапальної терапії: цефазолін по 1,0 до 10 г — 5 днів і метрогіл по 200,0 мл — 5 днів. Паралельно хворі отримують 5-фторурацил СД 5 г. Після 3-тижневої перерви оцінюють результати цього етапу лікування.

Другий етап — за наявності регресії пухлини виконуємо оперативне втручання. Стандартний обсяг операції — розширена екстирпація матки (операція Вертгейма).

В разі неповної регресії пухлини курс поєднаної ПТ продовжуємо методом класичного фракціонування до СОД 46–50 Гр від дистанційної променевої терапії та СОД 50 Гр від внутріпорожнинної Со-терапії за два етапи лікування.

Згідно з нашою методикою було проліковано 47 пацієнток із ІІВ стадією РШМ з таким розподілом:

за віковими групами:

20–30 р. — 16 осіб;

30–40 р. — 19;

40–50 р. — 12;

за гістологічною структурою пухлини:

плоскоклітинний рак — 34;

аденокарцинома — 9;

недиференційований рак — 4;

за формою росту пухлини:

екзофітна — 31;

ендофітна — 10;

мішана — 6.

Аналізуючи супутню патологію, слід зауважити, що в 60 % випадків у анамнезі були запальні захворювання придатків матки, в 11 % — сечовидільної системи, в 12 % хворих — ожиріння.

У 19 пацієнток з досліджуваної групи після першого етапу лікування настала регресія пухлини, їм виконано розширену екстирпацію матки з придатками.

В післяопераційному періоді проведено курс дистанційної ПТ до СОД 20–25 Гр. У 5 % хворих у гістологічному дослідженні післяопераційного матеріалу не виявлено елементів пухлини.

В групі хворих, які на другому етапі продовжували отримувати поєднану ПТ, завдяки оптимізованому розподілу дози в часі вдалося істотно знизити частість і ступінь тяжкості променевих реакцій та ушкоджень.

Отже, завдяки зазначеній методиці з'явилася можливість виконувати оперативне втручання у хворих із первинно неоперабельним РШМ. Застосування антибактеріальної та монокхемотерапії (5-фторурацил) помітно полегшило проведення ПТ і поліпшило безпосередні результати лікування хворих із ІІВ стадією РШМ. Знизилася частість і ступінь тяжкості променевих реакцій і ушкоджень, кращою стала якість життя пацієнток і зменшився показник ліжко-днів.

Н.Г. Семикоз, І.Є. Седаков, В.Н. Смирнов,
І.І. Фефелова, А.В. Бондар

Донецький обласний протипухлинний центр

Роль радіохемотерапії в лікуванні раку грудної залози ІV ступеня

The role of radiochemotherapy in treatment of stage IV breast cancer

У комплексному лікуванні раку грудної залози (РГЗ) оперативний етап стереотипно визнають за основний. Його також вважають джерелом низки причин інвалідизації на початку подальшого життя пацієнток.

Певно, це актуально для України, де в 2002 році, останньому за статистично обробленими даними [1], з 205 700 випадків уперше встановленої інвалідизації 30 490 осіб (серед них 23 700 були в працездатному віці) страждали від різних новоутворів. Відповідно до 14 600 тих, хто захворів на РГЗ у 2002 році, додалося 3 200 інвалідів, серед яких 2 170 були працездатного віку.

Принципи лікувальної тактики і реабілітації визначені пріоритетами кожного методу залежно від стадії РГЗ і інших прогностичних факторів [2]. Однак існує група пацієнток, у яких доцільність операції, з професійного погляду, сумнівна через віддалені метастази. Протягом останнього п'ятиріччя щороку реєструють від 1270 до 1350 таких втручань, причому 440–480 у осіб молодого віку, у 80–100 з них присутній розпад пухлинного вузла і/чи внутрішкірні метастази в самій грудній залозі.

Наше зіставлення загальної картини з конкретною групою хворих молодого віку з IV стадією РГЗ не випадкове, бо дозволяє розглянути можливості комплексного лікування, в якому відсутній оперативний етап. Але водночас понад 50 % хворих із вперше встановленим РГЗ IV стадії взагалі залишаються без спеціального лікування [3–5], а медична присутність обмежується винятково сестринським доглядом.

Стає очевидною необхідність і привабливість використання з максимальною ефективністю тих методів, яким властива локальна та системна дія.

Оперативне лікування, як не парадоксально, може бути застосовано не лише при загрозі життю (наприклад, кровотечі, загрозі перфорації в плевральну порожнину, формуванні прихованого пневмотораксу), а і з суб'єктивних причин (суїцидальні спроби через розпад, сморід, відчуття безпорадності, несприятливості тощо), коли пацієнтка наполягає на видаленні органа [6–8].

Гормональне лікування (ГЛ) як самостійний метод перебуває в стадії рандомізованих досліджень, має своїх прибічників і супротивників. Воно привабливе, його використання в комплексному лікуванні загальновизнане, корисне і може бути доступним. Однак на цей час не знайдено переконливої відповіді на питання, якою мірою впливає рівень естрогенів на розвиток перебігу захворювання і як це позначається на тривалості життя [9–11].

Революційною була пропозиція починати лікування подібних випадків з проведення індукційної системної і регіонарної хемотерапії, що передбачає редукцію внутрішкірних проявів, окремих метастазів, пухлинного осередку, а також створює умови для виконання операції [12, 13].

Але, крім зазначених методів, променева терапія (ПТ), як і раніше, вважається найефективнішим лікувальним фактором локального впливу, забезпечуючи летальне ушкодження як первинної пухлини, так і метастазів. Не втрачає актуальності й комбінування променевого впливу з поліхемотерапією [14].

Задача полягає в пошуку оптимального об'єму паліативного лікування місцевих і загальних проявів РГЗ IV стадії. З одного боку, це понівечена груди — джерело фізичних і психологічних страждань, з іншого — ураження органів і систем, що призводить до інвалідації з порушенням життєво важливих (вітальних) функцій.

Ми виділили групу хворих з IV стадією РГЗ, яких спостерігали 3 і більше років. У 22 (29 %) з них був розпад пухлини грудної залози, у 53 (71 %) його не було.

При розпаді пухлини в грудній залозі метастатичне ураження діагностували рідше: печінки — в 2,8 рази, яєчників — у 5, кісток — у 6,5, що видно з таблиці.

Співвідношення частоти ураження органів метастазами при IV стадії РГЗ

Локалізація метастатичного ураження з переважною первинною симптоматикою	Загальна кількість хворих	Група хворих без розпаду пухлини	Співвідношення частоті ураження	Група хворих з розпадом пухлини
Плевра (ексудативний плеврит)	13	7	1,2:1	6
Легені	16	11	2,2:1	5
Печінка	23	17	2,8:1	6
Яєчники	6	5	5:1	1
Внутрішкірні (на боці ураження)	2	0	0:1	2
Кістки	15	13	6,5:1	2
Разом	75	53	2,4:1	22

Крім того, мультифокальність метастазування була в 1,8 рази частішою в осіб без розпаду пухлини.

Привертає увагу переважне поєднання пухлини грудної залози, що розпадається, з однобічним ураженням плеври, легень, середостіння та м'яких тканин грудної клітки.

Консервативне лікування (хемо-, радіо-, гормоно-терапія) проведено 63 пацієнткам (84 % — 1-ша група). Оперативне втручання виконано 12 хворим (16 % — 2-га група).

Гормональне лікування як елемент комплексного, здійснювали з урахуванням естроген-прогестерон-рецепторного статусу пухлини.

Пацієнткам (63 особам) 1-ї групи (комплексне лікування без оперативного втручання) спочатку проводили 3 цикли неоад'ювантної поліхемотерапії (ПХТ) за схемою СМФ. У 28 (44 %) лікування здійснювали шляхом внутріартеріального введення препаратів розробленим у клініці способом [15]. У 32 (50,8 %) осіб інфузію виконали системно з тією ж кількістю циклів СМФ у дозовому режимі. На наступному етапі проведено ПТ з опромінюванням грудної залози і зон регіонарного метастазування. Через великі об'єми опромінювання використано класичне фракціонування доз: 2 Гр щодня на кожний з них до СОД 46–50 Гр, а потім із зменшених об'ємів прицільно на пухлину і метастази підводять 10–15 Гр. По завершенні цього етапу ліквідацію пухлинної виразки констатовано в 70 % випадків, зменшення в 2–5 разів лінійних розмірів пухлинного вузла та в низці випадків — його зникнення.

У 3 випадках (4,8 %) лікування починали з ПТ за описаною вище методикою. По її завершенні у всіх 63 хворих продовжено протипухлинне (ПХТ+ГЛ) і, за показаннями, симптоматичне лікування. Вираженого росту в пухлинному осередку не відзначено, а смертність була зумовлена прогресуванням метастазів і розвитком внаслідок цього ускладнень. Відзначено, що річна летальність, якщо лікування починали з внутріартеріальної хемотерапії, становила

21,4 % (6 хворих, у тому числі 2 з деструктивними формами) і 50 % (16 осіб, у тому числі 3 з деструктивними формами) при системній хемотерапії. Загалом у групі 3-річна виживаність — 44,1 ± 9,1 %.

В 12 пацієнток (15 % — 2-га група) у лікуванні було використано оперативне втручання. В 2 випадках спочатку виконували мастектомію у зв'язку із загрозою кровотечі з пухлини, що розпадалася, із наступною внутріартеріальною ПХТ і ПТ. Поєднання внутріартеріальної ПХТ, радіотерапії, мастектомії в 5 (41,7 %) хворих призвело до смертності 40 % протягом року. Серед померлих не було хворих із розпадом пухлини, а 3-річна виживаність склала 48,5 ± 9,3 %. Привертає увагу те, що після мастектомії в хворих із наступним опромінюванням чи внутріартеріальною ПХТ і опромінюванням місцеві рецидиви не були причиною смерті й симптоматичного лікування.

Отже, ПТ як один з компонентів комплексного лікування РГЗ ІV стадії з успіхом може бути застосована на будь-якому етапі перебігу хвороби.

Поєднання внутріартеріальної ПХТ і ПТ без оперативного етапу забезпечує регресію пухлини та стійкий позитивний лікувальний ефект у грудній залозі, особливо з деструктивними змінами, послаблює больовий синдром, поліпшує психоемоційний статус, якість життя і не погіршує показник 3-річної виживаності хворих на РГЗ ІV стадії.

Література

1. Статистичний щоденник України за 2002 рік. — К., 2003. — С. 528, 539.
2. Национальная всеобщая онкологическая сеть США (National comprehensive cancer network). Практические рекомендации NCCN по лечению рака молочной железы: новая редакция. — NCCN, С, 1999.
3. Bonadona G., Valagussa P. // *Semin. Oncol.* — 1996. — Vol. 23, № 4. — P. 464–474.
4. Usuki H., Murakami M., Komatsubara S. et al. A case of inflammatory breast cancer well treated with intraarterial infusion chemotherapy — evaluation of therapy by contact termography // *Gan To Kagaku Ryoho.* — 1991. — Vol. 18, № 7. — P. 1191–1194.
5. Левшин В.Д., Пухут П.М. Эпидемиология рака молочной железы. — М.: СARTIER, 1997. — 222 с.
6. Baillet F., Razee C., Uda L. et al. Treatment of locally advanced breast cancer without mastectomy: 5- and 10-yr results of 135 tumors larger than 5 cm treated by external-beam therapy, brachytherapy and neoadjuvant chemotherapy. *Pisa Symposia Oncology. Breast Cancer: From Biology to Therapy (October 19–21, 1992, Pisa, Italy).* — P. 22.
7. McLaren D.B., Keen C.W., Webster D.W., Barrett-Lee P.J. // *Br. J. Cancer.* — 1995. — Vol. 72, Suppl., № 25. — P. 4.
8. Buric M., Filipovic S., Projevic M., Veselinovic S. // *Eur. J. Cancer.* — 1996. — Vol. 32A, Suppl., № 2. — P. 8–22 (abstract).
9. *Basis for Cancer Management* / Eds. L. Castagnetta, I. Nenci, H.L. Bradlow. — New York: Academy of Sciences, 1996. — 573 p.
10. *Endocrinology of Breast Cancer* / Ed. A. Manny. — Human Press, 1999. — 391 p.
11. Гольдман Б.Г. Внутріартеріальна регіонарна хіміотерапія в комплексном леченні местнораспространенного рака молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 1996. — 261 с.
12. DeLena M., Zucali R., Viganotti G. et al. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* — 1978. — Vol. 1. — P. 53.

13. McLaren D.J., Keen C.W., Webster D.W., Barrett-Lee P.J. // *Br. J. Cancer.* — 1995. — Vol. 72, Suppl., № 25. — P. 4.

14. Лучевая терапия злокачественных опухолей: Руководство для врачей / Под ред. Е.С. Киселевой. — М.: Медицина, 1996. — С. 153.

15. Патент України № 54001. Спосіб неoad'ювантної внутрішньоартеріальної хіміотерапії при захворюванні на рак молочної залози. Опублік. 17.02.2003, в бюлетені № 2. Бондар Г.В., Сєдаков І.Є., Смирнов В.Н., Шепляков М.М.

В.В. Степула, Н.В. Тюєва, Л.П. Антонова
Одеський державний медичний університет,
Одеський обласний онкодиспансер

Досвід використання радіомодифікації та імунотерапії у променевому лікуванні раку шийки матки

The experience of application of radiomodification and immune therapy in radiation therapy for cervical cancer

У структурі онкологічних захворювань рак шийки матки (РШМ) посідає 4-ге місце після раку шлунка, органів дихання та шкіри, а в структурі онкогінекологічних захворювань, незважаючи на певні успіхи в діагностиці та лікуванні, має найбільшу питому вагу — до 50 %, і займає перше місце. Хоча рання діагностика успішно розвивається, у 60–70 % випадків зазначену патологію виявляють на II–III стадіях. Безсумнівно, що в її лікуванні провідним методом є променева терапія (ПТ). Але близько третини пацієнток з місцевопоширеними (МП) формами РШМ, які одержали традиційну поєднану ПТ, мають високий ризик рецидивування внаслідок недостатньої чутливості пухлини, а віддалені результати терапії залишаються невтішними [1].

Останніми роками поряд із традиційними методами все частіше застосовують хемопроменеве лікування, полірадіомодифікацію, імунотерапію, нетрадиційне фракціонування. Впровадження цих методів дозволяє покращити результати лікування без значного ускладнення процесу і з мінімальними витратами [2, 3].

Протягом трьох років ми спостерігали після лікування хворих із МП формами РШМ (ІІВ–ІІІ стадії), які отримували поєднану ПТ разом із радіомодифікаторами та імуномодуляторами.

Досліджуваних хворих було розподілено на 3 групи. Перша група (31 пацієнтка) отримувала 5-фторурацил, якому властиві цитотоксичний та синхронізуючий ефекти. Препарат вводили на першому етапі щоденно по 250 мг в/в за 30 хв до сеансу дистанційної ПТ, далі — перед сеансами внутріпорожнинної ПТ. Сумарно за курс лікування хворі отримували 4500–5000 мг 5-фторурацилу.

Електронно-акцепторна сполука метронідазол була застосована у 58 пацієнток (2-га й 3-тя групи). Залежно від особливостей зростання пухлини використовували різні способи підведення до пухлини. У 2-й групі (17 жінок) вводили 0,5 %-вий метронідазол

(метрогіл) інтратуморально з розрахунку 0,5 мл на 1 см³ пухлини за 15–20 хв перед сеансом ПТ (на першому етапі — щоденно перед сеансами телегамма-терапії (ТГТ) — перед внутріпорожнинним опромінюванням). У 3-й групі (41 випадок), коли спостерігалися поширені пухлини з розпаданням, кратеро-подібні виразки, застосовували аплікаційний метод: за годину до сеансу ПТ вводили тампон, насичений розчином 2,0 г метронідазолу в 20 %-вому димексиді, який, як відомо, покращує транспорт речовин через клітинні мембрани.

Поєднану ПТ проводили розщепленим курсом: на першому етапі ТГТ у статичному режимі з двох протилежних полів разовою дозою 2 Гр до СОД 30 Гр. Після 3-тижневої перерви проводили ТГТ на зони параметральних інфільтратів та лімфогенних метастазів, чергуючи її з внутріпорожнинним опромінюванням. Сумарні осередкові дози за курс лікування склали 70–75 Гр на т. А та 60–65 Гр на т. В [4]. Безпосередній та віддалений ефекти порівнювали з результатами лікування 96 жінок (контрольна група) з аналогічним поширенням пухлини, які отримували лише ПТ за аналогічною методикою. Порівняльний аналіз базувався на клініко-лабораторних дослідженнях і даних трансабдомінальної та трансвагінальної ультрасонографії.

Пацієнтки в спостережуваних групах суттєво не відрізнялись за віком, масою тіла, наявністю супровідної патології, поширенням процесу, гістологічною формою та варіантом зростання пухлини. Порівняльна характеристика хворих за зазначеними показниками наведена в табл. 1.

Таблиця 1 — Характеристика пухлинного процесу в досліджуваних групах

Показник	Група		
	1, абс. / %	2, абс. / %	3, абс. / %
Стадія:			
IIВ	15 / 48,4	8 / 47,1	18 / 43,9
IIIA	4 / 12,9	2 / 11,8	8 / 19,5
IIIV	12 / 38,7	7 / 41,2	15 / 36,6
Варіант поширення:			
Параметральний	5 / 16,1	4 / 23,6	12 / 29,2
Піхвовий	4 / 12,9	2 / 11,8	6 / 14,6
Змішаний	22 / 71	11 / 64,6	23 / 56,2
Гістологічна структура:			
Плоскоклітинний рак	28 / 90,3	17 / 100	39 / 95,1
Аденокарцинома	3 / 9,7	0	2 / 4,9
Ступінь диференціювання:			
G1	5 / 16,1	2 / 11,8	8 / 19,5
G2	12 / 38,7	7 / 41,2	18 / 43,9
G3	14 / 45,2	8 / 47	15 / 36,6

Примітка. Перша група — радіомодифікація 5-фторурацилом, 2-га група — введення метронідазолу інтратуморально, 3-тя група — аплікаційне підведення метронідазолу в розчині димексиду.

Вже після завершення першого етапу лікування в 64,5 % хворих, що отримували 5-фторурацил, у 57,9 % тих, що отримували метронідазол інтратуморально, та 51,3 % — аплікаційним методом, відзначено позитивний ефект — зменшення болей та кров'яних виділень, часткову регресію пухлини. У порівнянні з контрольною групою темпи та ступінь резорбції пухлини збільшились на 15–20 %. При інтратуморальному введенні метронідазолу спостерігалось більш швидке розсмоктування пухлини, ніж при аплікаціях препарату, що можна пояснити також меншим вихідним поширенням пухлини, а також більшою частотою екзофітних форм у даного контингенту хворих. Поряд із цим у 1-й групі зареєстровано відносно не підсилення променевої реакції (за шкалою NCI та RTOG), які виникли у 17,6 % жінок, що отримували 5-фторурацил, 12,5 % — метронідазол інтратуморально та 9,1 % — аплікаційно (в контролі в цей термін виражені променевої реакції спостерігались у 10,4 %). Для зниження частоти таких порушень у 42 осіб (14 з групи, що отримувала 5-фторурацил, 28 — метронідазол) до початку лікування, крім традиційної супровідної терапії, подібної в усіх групах, почали проводити терапію препаратом «Імунофан» із імуномодулювальним та антиоксидантним ефектами. Вводили по 1 мл 0,005 %-вого імунофану в/м через день протягом 20 днів, на другому етапі лікування курс повторювали.

В підгрупах пацієнток, які додатково отримували імунофан, не спостерігалось тенденції до збільшення частоти та сили променевої реакції на першому етапі, і не були потрібні перерви в курсі лікування. Водночас по завершенні лікувального курсу променевої реакції та ускладнення траплялися навіть рідше, ніж у контролі, й склали в середньому 14,3 % проти 21,9 % відповідно. Безпосереднє клінічне одужання після завершення курсу лікування відзначено в 20,8 % жінок у 1-й групі, 17,6 % — у 2-й та 14,6 % — у 3-й. Через 3 місяці після завершення лікування частота повної регресії пухлини (за класифікацією ВООЗ) склала 67,7; 58,8 та 56,4 % випадків відповідно проти 42,7 % після проведення лише ПТ. Аплікаційний метод підведення метронідазолу краще сприймався хворими і виявився технічно простішим. Протягом 3 років рецидиви виникли в 11 (18,9 %) хворих, що отримували метронідазол, та 5 (16,1 %) — фторурацил. У контролі цей показник склав 30,2 %.

Отже, можна відзначити, що радіомодифікація із застосуванням 5-фторурацилу та метронідазолу дозволяє покращити безпосередні та віддалені результати лікування МП форм РШМ на 14–25 % та 11–14 % відповідно. Використання 5-фторурацилу спричиняє підвищення частоти та вираженості променевої реакції в 1,7 разу ($p < 0,1$). Застосування радіомодифікаторів у комбінації з імунотерапією знижує тяжкість та частоту променевої та загальнотоксичних реакцій, що не тільки сприяє підвищенню показника виживання, а й поліпшує якість життя даного контингенту хворих.

Література

1. Бохман Я.В. *Руководство по онкогинекологии*. — М.: Медицина, 1989.
4. *Лучевая терапия злокачественных опухолей / Под ред. Е.С. Киселевой*. — М.: Медицина, 1996.
2. Неoadъювантная химиолучевая терапия местнораспространенных форм рака шейки матки / Винницкая А., Евтушенко Г., Троицкая И. // *Онкология 2000: Тезисы II съезда онкологов стран СНГ, (Киев, 23–26 мая 2000 г.)*. — К., 2000.
3. *Оценка эффективности предоперационной лучевой терапии рака шейки и тела матки на фоне использования радиомодификаторов / Иванкова В.С., Галахин К.А., Евтушенко Г.В. и др.* // Там же.

О.М. Сухіна, О.А. Міхановський,
І.М. Кругова, О.В. Слободянюк,
Л.В. Забобоніна, Л.Д. Скрипнік

*Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України (Харків)*

Вплив вікового фактора на результати комплексного лікування хворих на рак яєчників

Influence of age on the results of complex ovarian cancer treatment

Рак яєчників (РЯ) посідає одне з провідних місць у структурі онкологічних захворювань репродуктивної сфери жінок. За даними Міжнародного агентства з вивчення раку, у світі щороку реєструється понад 200 000 нових випадків РЯ, і більше 100 000 таких хворих гинуть. В Україні стандартизовані показники захворюваності складають 14,9 на 100 000 жіночого населення, займаючи 7-ме місце в структурі загальної онкологічної захворюваності і 3-тє — серед онкологічних пухлин, після раку тіла матки (РТМ) і шийки матки (РШМ). Однак за показниками смертності РЯ випереджає РТМ і РШМ (5-те місце серед причин смертності від усіх пухлин у жінок) [1].

Як відомо, факторами ризику розвитку РЯ є вік жінки — 40–50 років, дисфункціональний стан яєчників, відсутність в анамнезі статевого життя, вагітностей і пологів, рання менопауза. В структурі онко-

логічної захворюваності геніталій новоутвори гонад зустрічаються в 60–70 % у молодих жінок, причому ранні стадії захворювання діагностуються в цій групі пацієнток частіше, ніж у осіб похилого віку [2, 3].

Тим часом питання, присвячені оцінці ефективності лікування хворих на РЯ залежно від віку, вивчені недостатньо, через що метою даної роботи стала порівняльна оцінка ефективності комплексного лікування хворих на РЯ залежно від їхнього віку.

Було обстежено 118 хворих на РЯ, 1-шу групу склали 22 пацієнтки віком до 40 років, 2-гу — 96 осіб старшого віку.

Стадію злоякісного процесу встановлювали на підставі даних клінічного обстеження, гістологічного дослідження вилучених під час операції макропрепаратів і результатів ревізії черевної порожнини відповідно до редакції Міжнародної класифікації TNM (вид. 5-те, 1997 р.).

За стадіями захворювання пацієнток розподілили в такий спосіб: T1N0M0 у 1-й групі — 5, у 2-й — 7 осіб, T2N0M0 — відповідно 8 і 26, T3N0–1M0 — 7 і 45, T3N0–1M1 — 2 і 18.

Розподіл хворих на РЯ залежно від гістологічної структури пухлини представлено в табл. 1.

Комплекс лікувальних заходів охоплював хірургічне втручання, хемотерапію та променевий вплив.

Хірургічне лікування виконано в різних обсягах — від двобічної аднексектомії до екстирпації матки з придатками і резекції чи екстирпації великого сальника.

Хемотерапію проводили до і після операції за схемами CP і CAP у загальноприйнятих дозах. Кількість курсів — 6–8.

Дистанційну променеву терапію на ділянку таза і верхній поверх черевної порожнини виконували на апараті РОКУС-М по закінченні проведення хемотерапії. Сумарна доза опромінення на т. ОАВ складала до 45 Гр при ад'ювантному курсі й до 60 Гр (локально — за даними клініко-сонографічного дослідження) після циторедуктивної операції в режимі класичного фракціонування. На верхній поверх черевної порожнини — 30 і 40 Гр відповідно.

Таблиця 1 — Розподіл хворих на РЯ залежно від гістологічної структури пухлини

Пухлина	Кількість хворих		
	загальна	1-ша група	2-га група
Епітеліальна	98	16	82
Серозна аденокарцинома	49	6	43
Муцинозна аденокарцинома	21	3	18
Ендометріюїдна аденокарцинома	8	1	7
Світлоклітинна аденокарцинома	9	3	6
Недиференційована аденокарцинома	11	3	8
Неепітеліальна	20	6	14
Гранульозноклітинна	13	3	10
Андробластома	4	2	2
Герміногенна	3	1	2

Таблиця 2 — Аналіз безрецидивної виживаності хворих на РЯ залежно від віку і стадії захворювання

Стадія пухлинного процесу	Кількість хворих		Медіана виживаності (міс.)		Середня тривалість життя (міс.)		
	n=98	Група		1-ша	2-га	1-ша	2-га
		1-ша	2-га				
T1N0M0	8	1	5	52,0	60,0	60,0	60,0
T2N0M0	29	7	22	60,0	60,0	43,9	45,0
T3N0-1M0	45	6	41	51,5	25,0	41,5	32,4
T3N0-1M1	16	2	14	6,0	8,5	6,0	16,2

Терміни спостереження склали 5 років (60 міс.). Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакета програм Statistica.

Критеріями оцінки ефективності комплексного лікування РЯ різних вікових груп хворих були безрецидивна виживаність і тривалість безрецидивного періоду.

Аналіз результатів дослідження показав, що в молодих жінок РЯ на ранніх стадіях виявляється частіше, ніж у жінок старшого віку; T1N0M0 і T2N0M0 стадії РЯ в пацієток до 40 років були встановлені у 59,1 % випадків проти 34,4 % — у жінок, старших 40 років (рис. 1).

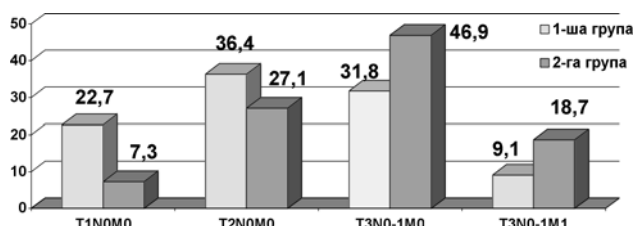


Рис. 1 — Розподіл хворих на РЯ залежно від стадії захворювання

При порівнянні частоти зустрічальності РЯ за гістологічною структурою виявлено, що жінки до 40 років хворіли на неепітеліальні пухлини в 27,3 %, а жінки старшого віку тільки в 14,6 % випадків (рис. 2).

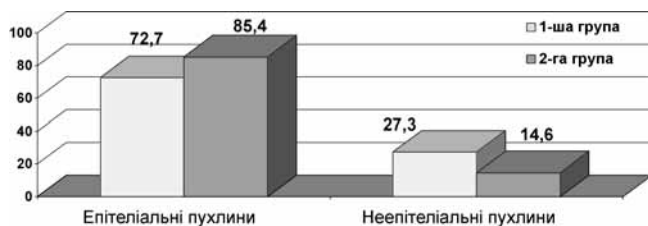


Рис. 2 — Розподіл хворих на РЯ залежно від гістологічної структури пухлини

Аналіз показників безрецидивної виживаності проводили окремо для груп хворих з епітеліальною і неепітеліальною гістоструктурою пухлини.

Проведений порівняльний аналіз ефективності комплексного лікування хворих на РЯ з епітеліальною гістоструктурою пухлини в різних вікових групах показав, що медіана безрецидивної виживаності в жінок, молодших 40 років, складала 52,0 міс., тоді як у хворих старшого віку — 33,5. Середня тривалість

безрецидивного періоду становила 39,3 і 34,8 міс. відповідно.

Аналізуючи безрецидивну виживаність хворих на РЯ досліджуваних груп за стадіями захворювання, ми не виявили різниці в тривалості безрецидивного періоду та його медіани при РЯ T1N0M0 і T2N0M0 стадій залежно від віку хворих (табл. 2).

При РЯ T3N0M0 стадії в групі пацієток до 40 років медіана безрецидивного періоду перевищувала аналогічний показник у жінок старшого віку на 26,5 міс., а тривалість безрецидивного періоду — на 9,1 (рис. 3).

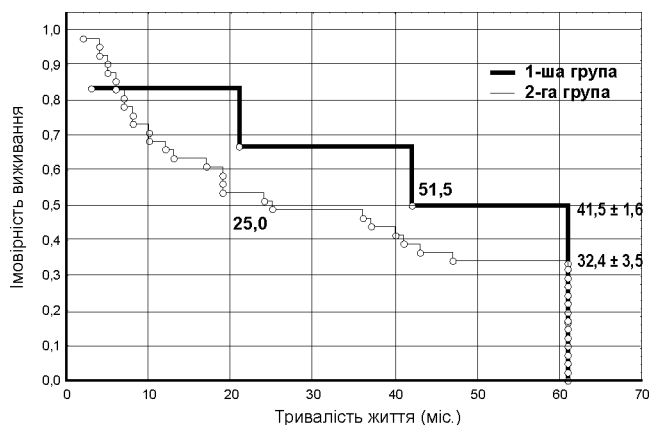


Рис. 3 — Безрецидивна виживаність хворих на РЯ з епітеліальною гістоструктурою пухлини при T3N0M0 стадії залежно від віку

При аналізі показників загальної виживаності ми отримали аналогічні результати. Про ефективність комплексного лікування хворих з неепітеліальними злоякісними пухлинами можна судити з табл. 3.

Таблиця 3 — Аналіз ефективності комплексного лікування хворих з неепітеліальними злоякісними пухлинами залежно від віку і стадії захворювання

Стадія пухлинного процесу	Кількість хворих	Медіана виживаності (міс.)		Тест Log-rank P		
		Група				
	n = 20	1-ша	2-га			
T1N0M0	4	2	2	60,0	55,0	—
T2N0M0	7	3	4	60,0	35,0	0,038
T3N0-1M0	4	—	4	—	7,8	—
T3N0-1M1	5	1	4	7,0	8,0	—

Як видно з даних, наведених у табл. 3, у 1-й групі превалювали хворі з T1N0M0 і T2N0M0 стадіями процесу, ефективність лікування за критерієм тривалості безрецидивного періоду вища в пацієнток, молодших 40 років.

Таким чином, частість зустрічальності неепітеліальних злоякісних пухлин у хворих молодого віку вдвічі вища, ніж у пацієнток після 40 років. При T1–2N0M0 стадіях неепітеліальних злоякісних пухлин тривалість безрецидивного періоду в хворих до 40 р. на 5–25 міс. перевищує аналогічний показник пацієнток старшого віку. Ефективність лікування хворих на злоякісні епітеліальні пухлини яєчників при T1–2N0M0 стадіях процесу не залежить від вікового фактора. При РЯ T3N0–1M0 стадії захворювання медіана безрецидивної виживаності в молодих жінок удвічі перевищує таку в хворих, старших 40 років.

Література

1. Урманчєєва А.Ф., Мєшкова Й.Е. // *Практ. онкол.* — 2000. — № 4. — С. 7–13.
2. Вороб'єєва Л.И., Свинцицкий В.С. // *Архив онкол.* — 2003. — Т. 2, № 4. — С. 54–60.
3. Новикова Е.Г., Ронина Е.А. *Органосохраняющее лечение злокачественных опухолей яичников у больных молодого возраста // Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников: Сб. статей РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* — М., 2001. — С. 77–91.

О.М. Сухіна, О.А. Немальцова,
О.М. Тарасова, Т.П. Грищенко

*Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України (Харків)*

Радіохемотерапія місцевопоширеного раку шийки матки

Radiochemotherapy for local cervical cancer

Рак шийки матки (РШМ) залишається однією з найпоширеніших форм злоякісних новоутворів у жінок. Незважаючи на успіхи профілактичних заходів, дотепер щорічно в світі виявляється близько 500 тис. нових випадків РШМ. В усьому світі рак цієї локалізації займає 3-тє місце за частотою виникнення серед злоякісних пухлин у жінок після раку грудної залози і раку товстої кишки [1].

Узагальнені дані Міжнародної федерації акушерів і гінекологів (FIGO) свідчать, що протягом останніх 10–15 років показники смертності зменшуються повільно, а п'ятирічна виживаність при II–III стадіях не перевищує 50 %.

Самостійна поєднано-променева терапія (ППТ) є основним методом лікування хворих на місцевопоширені (МП) форми РШМ (IIB–III стадій), та її ефективність значною мірою визначає виживаність і смертність у хворих на дане захворювання [2].

Одним із найперспективніших способів підвищення ефективності лікування злоякісних новоутворів є модифікація променевого впливу, яка належить до спрямованої зміни радіочутливості нормальних і пухлинних тканин.

Поєднане застосування променевої і хемотерапії при лікуванні хворих на МП РШМ має ряд теоретичних обґрунтувань [3, 4]. Протипухлинні препарати підсилюють променеве ушкодження пухлинних клітин за рахунок порушення механізмів репарації ушкодженої ДНК, синхронізації переходу пухлинних клітин у найчутливіші до променевого впливу фази клітинного циклу, зменшення кількості пухлинних клітин у фазі спокою, а також здатності вбивати резистентні до опромінення пухлинні клітини, які перебувають у стані гіпоксії. Таким чином, спільне застосування цитостатиків і променевої терапії має підвищити протипухлинний ефект лікування МП РШМ.

Нині як радіомодифікатори використовують декілька препаратів: 5-фторурацил, платин, блеоцин та ін. [5, 6]. В Україні, втім, немає єдиного підходу до їх застосування при МП РШМ. З огляду на це метою даної роботи стало вивчення ефективності використання радіохемотерапії в даного контингенту хворих.

Були вивчені результати лікування 69 хворих на РШМ IIB–IIIB стадій, яких лікували в ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ з 2000 по 2003 рік. Основну групу склали 40 хворих на РШМ, які одержували радіохемотерапію: ППТ і препарат гідреа 1,5 г на добу щоденно в дозі 45–72 г залежно від переносимості препарату. Контрольну групу склали 29 пацієнток, лікованих за традиційною схемою.

Усім хворим була проведена ППТ за радикальною програмою. Дистанційна гамма-терапія на апараті РОКУС-М з разовою осередковою дозою 2 Гр до СОД у т. А/В 30/40–44 Гр при II стадії РШМ і СОД у т. А/В 30/46–48 Гр при III стадії. Внутріпорожнинне опромінювання проводили на апараті АГАТ-В 2 рази на тиждень із разовою осередковою дозою в т. А/В 5/1,25 Гр та СОД у т. А/В 50–55/12,5–13,75 Гр.

Ефективність лікування була оцінена за безпосередніми і найближчими результатами лікування.

Терміни спостереження склали 12–36 міс., статистична обробка матеріалу проведена за допомогою пакета програм STATISTICA.

Аналіз клінічного матеріалу показав, що до основної групи ввійшли пацієнти віком 37–74 р., медіана віку — 49,5 р., середній вік — $51,75 \pm 1,64$ р.; до контрольної — віком 29–78 р., медіана — 52,0 р., середній вік — $52,2 \pm 2,19$ р.

Як розподілилися пацієнтки за ступенем поширення пухлинного процесу, показано на рис. 1.

У всіх випадках діагноз злоякісної пухлини шийки матки було верифіковано морфологічно. Розподіл хворих за гістологічною структурою пухлини наведено в табл. 1.

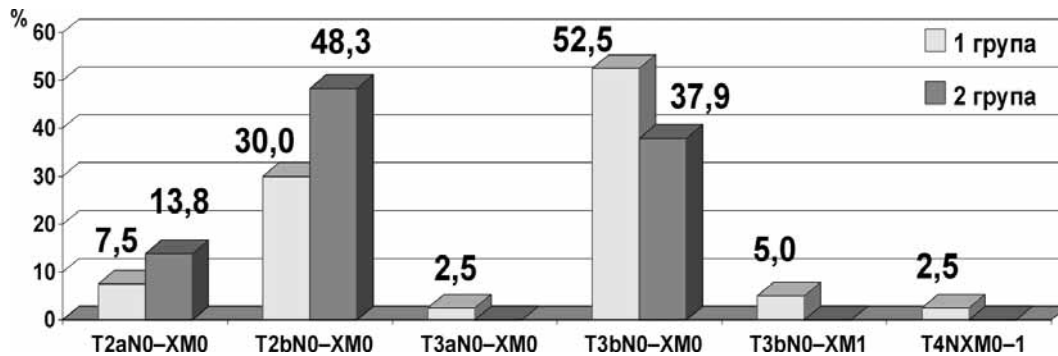


Рис.1 — Розподіл хворих на РШМ залежно від стадії пухлинного процесу

Таблиця 1 — Розподіл хворих за гістологічною структурою пухлини

Гістологічна структура пухлини	Кількість хворих				
	загальна кількість	1-ша група (n = 40)		2-га група (n = 29)	
		абс.	%	абс.	%
Плоскоклітинний незроговілий	50	27	67,5	23	79,3
Плоскоклітинний зроговілий рак	14	9	22,5	5	17,2
Аденокарцинома	4	3	7,5	1	3,5
Мезонефроїдний	1	1	2,5	—	—

Як можна побачити з табл. 1, пацієнтки з несприятливими гістологічними формами превалювали в основній (1-й) групі.

Розподіл хворих на РШМ залежно від форми росту і варіанта поширення пухлини наведено на рис. 2 і в табл. 2.

Таблиця 2 — Розподіл хворих на РШМ залежно від варіанта поширення пухлинного процесу

Варіант поширення пухлини	Кількість хворих				
	загальна кількість	1-ша група (n = 40)		2-га група (n = 29)	
		абс.	%	абс.	%
Матковий	5	3	7,5	2	6,9
Піхвовий	3	2	5,0	1	3,5
Параметріальний	35	19	47,5	16	55,1
Змішаний	26	16	40,0	10	34,5

Як можна побачити з рисунка 2, ендофітна форма росту пухлини переважала в хворих основної (1-ї) групи.

Таким чином, хворі з несприятливими факторами прогнозу при РШМ превалювали в групі, де використовувався радіомодифікатор гідреа.

Хворі взагалі добре переносили застосований метод лікування. У 32,5 % випадків (13 хворих) була відзначена лейкопенія до рівня лейкоцитів у крові $2,5 \times 10^9$ г/л, у результаті чого було припинено застосування гідреа без переривання курсу променевої терапії. Після нормалізації рівня лейкоцитів прийом препарату було відновлено.

У контрольній (2-й) групі лейкопенія спостерігалася в 6,9 % (2 пацієнтки) і також не вимагала припинення спеціального лікування.

Променеві реакції у вигляді циститу відзначені в 15 % (6 хворих) в основній групі і в 10,3 % (3 хворих) у контрольній групі; ентероколіту — у 20 % (8) основної групи і 10,3 % (3) — у контрольній; ректиту — 12,5 % (5) тільки в основній групі.

Безпосередні результати лікування наведені в табл. 3.

Таблиця 3 — Безпосередні результати лікування хворих на РШМ

Результат	Кількість хворих				
	загальна кількість	1-ша група (n = 40)		2-га група (n = 29)	
		абс.	%	абс.	%
Повна регресія	59	36	90,0	23	79,3
Часткова регресія	9	3	7,5	6	20,7
Стабілізація	1	1	2,5	—	—
Погіршення	—	—	—	—	—

Як можна побачити з табл. 3, відсоток хворих із досягнутою повною регресією пухлини вищий у групі, де використовувався радіомодифікатор гідреа, тим більше, що в цій групі було 4 пацієнтки з T3-4NXM1 стадією процесу.

Розглянемо, як залежать безпосередні результати лікування від стадії пухлинного процесу (табл. 4).

Аналіз отриманих даних показав, що при T2NXM0 стадії захворювання в обох групах до кінця лікування була досягнута повна резорбція пухлини. При T3NXM0 стадії захворювання повна резорбція пухлини відзначена в 85,7 % випадків при застосуванні радіомодифікатора гідреа, що в 2 рази частіше, ніж у контролі. При T3-4NXM1 повна резорбція пухлини відзначалася у 2 із 4 хворих. У контрольній групі таких за давних випадків не було.

При аналізі частоти і характеру рецидивування і метастазування ми виявили, що в основній групі рецидиви відзначені в 1 хворій з T2NXM0 стадією і в 1 — з T3NXM0 через 21 і 24 міс. відповідно, у 2 з T3-4NXM1 — через 2 і 5 міс. Залежність результатів лікування від стадії пухлинного процесу відображено в табл. 4.

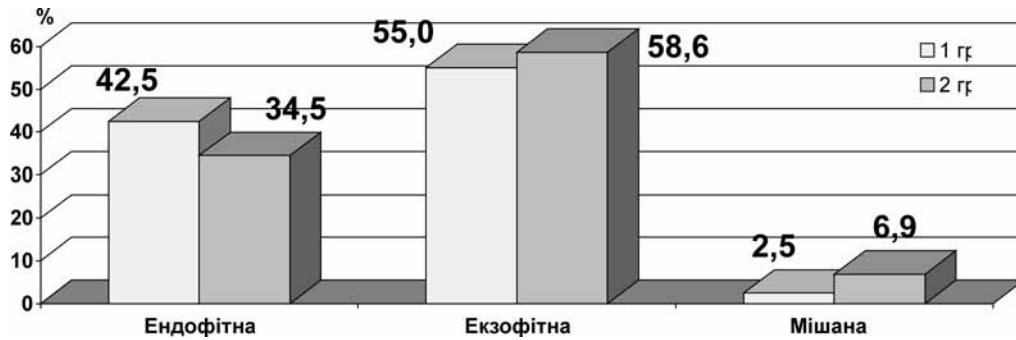


Рис. 2 — Розподіл хворих на РШМ залежно від форми росту пухлини

Таблиця 4 — Безпосередні результати лікування хворих на РШМ залежно від стадії пухлинного процесу

Стадія	Результат	Кількість хворих				
		загальна кількість	1-ша група (n = 40)		2-га група (n = 29)	
			абс.	%	абс.	%
Т2NXM0	Повна регресія	33	15	100	18	100
	Часткова регресія	—	—	—	—	—
	Стабілізація	—	—	—	—	—
	Погіршення	—	—	—	—	—
Т3NXM0	Повна регресія	23	18	85,7	5	45,5
	Часткова регресія	9	3	14,3	6	54,5
	Стабілізація	—	—	—	—	—
	Погіршення	—	—	—	—	—
Т3–4NXM1	Повна регресія	2	2	50,0	—	—
	Часткова регресія	1	1	25,0	—	—
	Стабілізація	1	1	25,0	—	—
	Погіршення	—	—	—	—	—

Слід відзначити, що 2 хворі з Т3–4NXM1, у яких досягнута повна резорбція пухлини, перебувають під спостереженням понад 14 міс. без ознак пухлинного росту. В контрольній групі рецидиву пухлини в хворих не було.

Метастази виявлено в 4 із 21 хворої основної групи при Т3NXM0 стадії захворювання протягом 2–3 років спостереження. Локалізація ураження спостерігалася переважно у верхніх поверхах черевної порожнини (сальник, печінка). У контрольній групі характер метастазування аналогічний, однак це відзначено в 2 із 18 з Т2NXM0 стадією через 14 і 37 міс. і в 1 з 11 хворих з Т3NXM0 — через 6 міс.

Трирічні результати безрецидивної виживаності будуть наведені в наших подальших публікаціях.

Таким чином, проведені дослідження показали, що застосування радіохемотерапії з препаратом гідреа сприяє поліпшенню безпосередніх результатів лікування МП форм РШМ.

Література

1. Parkin D.M., Pisani P., Ferlay J. // *Cancer J. Clin.* — 1999. — Vol. 49, №1. — P. 33–64.
2. Крикунова Л.И. Лучевая терапия рака шейки матки // *Практическая онкология. Избран. лекции / Под ред. С.А. Тюляндина и В.М. Моисеенко.* — СПб.: Центр ТОММ, 2004. — С. 669–675.
3. Тюляндин С.А., Марьина Л.А. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки // *VII Рос. онкол. конгр.: Матер. конгр., Москва, 25–27 ноября 2003 г.* — М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2003. — С.111–115.
4. Rose P.G. // *Semin. Oncol.* — 1994. — Vol. 21. — P. 47–53.
5. A randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxiurea as an adjunct to radiation therapy in stages IIB–IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes. A Gynecological Oncology Group and Southwest Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 17. — P. 1339–1348.
6. Ермакова Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки // *Практическая онкология. Избранные лекции / Под ред. С.А. Тюляндина и В.М. Моисеенко.* — СПб.: Центр ТОММ. — 2004. — С. 689–699.

О.М. Тарасова

Інститут медичної радіології
і.м. С.П. Григор'єва АМН України (Харків)

Профілактика альгігелем гематологічних ускладнень хемотерапії раку груді та жіночих геніталій Prevention of hematological complications of breast and genital cancer chemotherapy using algigel

Гематологічні сторонні ефекти хемотерапії (ХТ) онкологічних захворювань — найпоширеніші та найчастіші ускладнення лікування, котрі спричиняють необхідність зменшення доз хемопрепаратів (ХП) або ж навіть припинення терапії, що знижує виживаність хворих. Тому пошук нових засобів профілактики таких ускладнень ХТ є актуальним завданням онкологічних досліджень.

Метою роботи стало вивчення профілактичного ефекту лікарського засобу «Альгігель» стосовно супресії кісткового мозку за ХТ раку груді (РГ) та жіночих геніталій: раку тіла матки (РТМ) та шийки матки (РШМ).

Альгігель — гель природного натрію альгінату з бурих морських водоростей, використовуваний як лікувально-профілактичний засіб при проведенні променевої терапії, а також у гематологічній практиці при терапії анемії.

Дослідження проведено на двох групах пацієнтів: контрольній (20 осіб) та основній (87). У контрольній групі було 13 хворих на РГ, 5 — на РТМ та РШМ і 2 — на рак яєчників (РЯ). Основну групу склали 35 хворих на РГ, 10 — на РЯ, 28 — на РТМ і 14 — на РШМ.

В обох групах хворим проводили ад'ювантну ХТ за класичними схемами. Різницю в лікуванні пацієнток контрольної та основної груп становило лише призначення разом з ХТ у основній групі альгігелю по 15,0 г усередину 3–4 рази на добу протягом усього терміну лікування.

В усіх хворих оцінювали: а) клінічний аналіз крові на автоматичному гемоаналізаторі Sysmex фірми TOA Medical Electronics Co (Японія) з визначенням таких кількісних параметрів: вміст еритроцитів, лейкоцитів з диференцировкою за 5 типами (нейтрофіли, моноцити, еозинофіли, базофіли і хромоцити); б) еритроцитарні індекси: середній розмір еритроцита

Таблиця 1 — Динаміка показників периферичної крові в онкологічних хворих при ХТ на фоні приймання альгігелю

Показник	Термін дослідження		
	до лікування	в середині	в кінці
Нь, г/л Контроль	n = 19 118,5 ± 2,6	n = 17 109,0 ± 1,9 92 ± 2 % p > 0,05	n = 19 103,4 ± 3,5 87 ± 3 % p < 0,05
Нь, г/л Альгігель	n = 67 103,5 ± 1,6	n = 139 102,9 ± 1,7 99 ± 2 % p > 0,05	n = 64 110,0 ± 1,6 106 ± 2 % p < 0,05
Еритроцити, × 10 ¹² /л Контроль	n = 19 3,94 ± 0,09	n = 17 3,69 ± 0,07 94 ± 2 % p > 0,05	n = 19 3,44 ± 0,08 87 ± 2 % p < 0,05
Еритроцити, × 10 ¹² /л Альгігель	n = 64 3,43 ± 0,06	n = 38 3,48 ± 0,07 102 ± 2 % p > 0,05	N = 60 3,73 ± 0,06 109 ± 2 % p < 0,05
Лейкоцити, × 10 ⁹ /л Контроль	n = 20 4,72 ± 0,16	n = 18 4,12 ± 0,16 87 ± 5 % p > 0,05	n = 20 3,55 ± 0,29 75 ± 6 % p < 0,05
Лейкоцити, × 10 ⁹ /л Альгігель	n = 69 4,91 ± 0,20	n = 43 4,63 ± 0,26 94 ± 5 % p > 0,05	n = 66 4,79 ± 0,17 98 ± 4 % p < 0,05

в мкм^3 (MCV), показник анізоцитозу еритроцитів (RDW), середній вміст гемоглобіну в окремому еритроциті (MCH), середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах (MCHC); в) тромбоцитарні показники: концентрація тромбоцитів у крові, тромбоцитарні

Таблиця 2 — Частота лейкопенії (%) при ХТ на фоні приймання альгігелю

Рівень лейкоцитів	Контроль	Альгігель	р
До лікування			
Норма	80,0	59,4	> 0,05
$4,0-3,0 \times 10^9$	20,0	29,0	> 0,05
$3,0-2,0 \times 10^9$	0	11,6	> 0,05
Після ХТ			
Норма	15,0	60,6	< 0,05
$4,0-3,0 \times 10^9$	65,0	39,4	< 0,05
$3,0-2,0 \times 10^9$	15,0	0	< 0,05
$2,0-1,0 \times 10^9$	5,0	0	> 0,05

Таблиця 3 — Біофізичні характеристики стану мембран еритроцитів периферичної крові при ХТ на фоні приймання альгігелю

Характеристика	До лікування	Після лікування
Контроль		
I, мкА, струм пробую	n = 19 339,9 ± 4,0	n = 20 326,0 ± 6,1 (96 ± 2 %) p > 0,05
U, В, напруга пробую	n = 19 0,65 ± 0,01	n = 20 0,62 ± 0,01 (95 ± 2 %) p < 0,05
V, мкм^3 , об'єм еритроцитів	n = 19 52,7 ± 1,9	n = 20 43,6 ± 1,3 (83 ± 3 %) p < 0,05
T, с, гемолізу	n = 19 361 ± 9	n = 20 326 ± 7 (90 ± 2 %) p > 0,05
Альгігель		
I, мкА	n = 83 332 ± 3	n = 78 363 ± 3 (109 ± 1 %) p < 0,05
U, В	n = 83 0,64 ± 0,01	n = 78 0,71 ± 0,01 (111 ± 2 %) p < 0,05
V, мкм^3	n = 83 48,4 ± 0,5	n = 78 54,3 ± 0,7 (112 ± 1 %) p < 0,05
T, с	n = 83 352 ± 5	n = 78 407 ± 5 (116 ± 1 %) p < 0,05

Таблиця 4 — Динаміка електролітів периферичної крові при ХТ на фоні приймання альгігелю

Електроліт	До лікування	Після лікування
Контроль		
Ca ²⁺ , ммоль/л, сироватки	n = 19 3,37 ± 0,08	n = 20 3,60 ± 0,07 (107 ± 2 %) p < 0,05
Mg ²⁺ , ммоль/л, сироватки	n = 19 1,28 ± 0,02	n = 20 1,42 ± 0,02 (111 ± 2 %) p > 0,05
K ⁺ , ммоль/л, еритроцитів	n = 19 79,4 ± 1,2	n = 20 65,2 ± 0,9 (94 ± 1 %) p < 0,05
Na ⁺ , ммоль/л, еритроцитів	n = 19 24,5 ± 0,6	n = 20 27,8 ± 0,6 (113 ± 2 %) p < 0,05
K/Na еритроцитів	n = 19 2,87 ± 0,11	n = 20 2,37 ± 0,08 (83 ± 3 %) p < 0,05
Альгігель		
Ca ²⁺ , ммоль/л, сироватки	n = 85 3,02 ± 0,05	n = 76 3,15 ± 0,05 (104 ± 2 %) p < 0,05
Mg ²⁺ , ммоль/л, сироватки	n = 84 1,20 ± 0,02	n = 77 1,37 ± 0,03 (114 ± 2 %) p < 0,05
K ⁺ , ммоль/л, еритроцитів	n = 85 70,7 ± 0,4	n = 80 78,4 ± 0,5 (111 ± 1 %) p < 0,05
Na ⁺ , ммоль/л, еритроцитів	n = 85 25,3 ± 0,4	n = 79 24,6 ± 0,3 (97 ± 1 %) p > 0,05
K/Na еритроцитів	n = 86 2,84 ± 0,04	n = 78 3,20 ± 0,04 (113 ± 1 %) p < 0,05

індекси (середній об'єм тромбоцита (MPV) та показник анізоцитозу тромбоцитів.

Стійкість мембран еритроцитів периферичної крові вивчали на електроцитоаналізаторі ЕЦА-2, призначеному для вимірювань концентрацій зависів клітин, їх об'ємного розподілу і параметрів електромеханічної стійкості клітин. Крім того, в плазмі крові та еритроцитах визначали рівень натрію, калію та кальцію.

У табл. 1 наведено дані про зміни в периферичній крові досліджених хворих контрольної та основної груп рівнів гемоглобіну (Hb), еритроцитів і лейкоцитів протягом ХТ. У групі І (контроль) всі три показники закономірно знижуються в динаміці лікування, що є відомим проявом токсичності ХТ. У групі

Пі вміст лейкоцитів у процесі ХТ вірогідно не знижується, а гемоглобіну та еритроцитів навіть підвищується порівняно з вихідними даними ($p < 0,05$).

У табл. 2 подано результати аналізу частоти лейкопенічних реакцій в обох групах хворих. Як видно з наведених даних, до лікування зниження рівнів лейкоцитів крові в обох групах було однаково частим. Після проведення ХТ кількість лейкоцитів крові падала в 15 % випадків нижче $3,0 \times 10^9 / \text{л}$ ($p < 0,05$), в 5 % — навіть до $1,0 \times 10^9 / \text{л}$ ($p < 0,05$). На фоні ж приймання альгігелю жодного випадку зниження цього показника нижче $3,0 \times 10^9 / \text{л}$ не зафіксовано.

Під впливом ХТ у пацієнтів, що не приймали альгігелю, вірогідно знижується напруга пробою мембран еритроцитів (U) і зменшується об'єм останніх (табл. 3).

Ці показники стану мембран еритроцитів крові при прийманні хворими альгігелю не тільки не знижуються, але й відповідно зростають ($p < 0,05$).

Підтвердженням збільшення щільності мембран еритроцитів при прийманні альгігелю стала виявлена динаміка рівня електролітів у сироватці (Ca^{2+}) та еритроцитах (K^+ та Na^+) (табл. 4). У контрольній групі хворих після ХТ знайдено вірогідне підвищення вмісту Ca^{2+} в сироватці (107 ± 2 % від вихідного значення, $p < 0,05$), зниження K^+ і підвищення Na^+ ($p < 0,05$). Приймання альгігелю протягом курсу ХТ запобігає таким негативним наслідкам для мембран еритроцитів, про що свідчить підвищений вміст K^+ (111 ± 1 %, $p < 0,05$) в еритроцитах. За цих умов у сироватці зростає вміст Ca^{2+} до 104 ± 2 %, $p < 0,05$.

На основі отриманих даних є підстави твердити, що альгігель запобігає гематологічним розладам в онкологічних хворих. Вірогідним механізмом його захисної дії є ущільнення мембран клітин крові й кісткового мозку.

О.С. Терешин, А.А. Фокин, А.В. Важенин

Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Радиационная онкология и ангиология» Южно-Уральского научного центра РАМН (Россия, Челябинск),

Челябинский областной онкологический диспансер,

Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования (Россия, Челябинск)

Постлучевые артериопатии (факторы риска)

Post-radiation arteriopathies (risk factors)

Лучевая терапия (ЛТ) злокачественных новообразований (ЗНО), проводимая по стандартным методикам, неизбежно сопровождается определенным процентом ранних и поздних осложнений. В числе прочих к ним относится развитие окклюзионно-стенотических изменений магистральных артерий в пределах поля облучения (у 3–5 % лиц, получавших ЛТ). Настоящее исследование посвящено определению факторов, способствующих развитию патологи-

ческих изменений в крупных артериях в результате воздействия ионизирующего излучения. Материалом служит опыт лечения 52 пациентов с постлучевой артериопатией (ПЛАП) в различных клиниках г. Челябинска за длительный период времени — с 1964 по 2003 г. На основании имеющегося материала выявлены следующие факторы риска:

1) доза ионизирующего излучения более 40 Гр. Более чем в 80 % наблюдений ПЛАП развивалась при суммарной очаговой дозе (СОД) свыше 40 Гр. Тем не менее ПЛАП может развиваться и при значительно меньших дозах. Этому способствуют, вероятно, колебания индивидуальной чувствительности (оценить которую не представилось возможным) и поверхностное расположение артерий. Следовательно, если в поле облучения попадают поверхностно расположенные сосуды (поверхностная бедренная артерия в паховой области, сонная артерия, плечевая артерия в области локтевого сгиба), это служит дополнительным фактором риска развития ПЛАП;

2) сроки. Для развития значимых изменений в артерии необходим длительный период времени — несколько лет. Чем он больше, тем выше вероятность развития ПЛАП;

3) сопутствующий атеросклероз. В морфологической картине ПЛАП могут присутствовать элементы, характерные для атеросклероза. Ионизирующее излучение ускоряет локальные атеросклеротические изменения в пределах поля облучения, добавляя к ним характерные для ПЛАП фиброзные изменения. На основании имеющихся данных не удалось оценить влияние таких параметров ЛТ, как режим фракционирования, энергия частиц и их природа (фотоны, нейтроны и т.п.).

Таким образом, более полное описание причин и факторов, способствующих развитию ПЛАП, требует дальнейших исследований.

Ю. Терницька

Науково-діагностичний центр «Здоров'я літніх людей» АМН України (Київ)

Застосування спіральної комп'ютерної та магнітнорезонансної томографії для оцінки поширення злоякісного процесу носоротоглотки та навколоносових пазух

The use of helical CT and MRI in evaluation of malignancy dissemination in nasopharynx and paranasal sinuses

Останніми роками відзначається зростання захворюваності на злоякісні та доброякісні пухлини ділянки носоглотки та навколоносових пазух. За різними даними, новоутвори носоротоглотки (НРГ) та навколоносових пазух (ННП) складають 0,5–8 % від пухлин іншої локалізації [1, 2]. Своєчасна й точна топографо-анатомічна діагностика запальних та пухлинних захворювань ділянки ННП є досить складною проблемою [3, 4].

Симптоматика початкового періоду розвитку пухлинного процесу практично не відрізняється від симптомів запалення: закладеність носа, виділення різного характеру з його порожнини, головний біль та біль у ділянці обличчя залежно від місця ураження. Складність діагностики полягає також у тому, що особливість анатомічної й топографічної будови даної ділянки (тонкість кісткових перегородок, наявність природних отворів та сполучень) сприяє поширенню процесу, а не стримує його. Застосування традиційного ікс-променево-томографічного дослідження має певні об'єктивні складності, зумовлені наявністю сумарного ефекту в формуванні ікс-променевого зображення, а також не завжди достатньою розрізнявальною спроможністю методу. Введення в практичну діяльність методів спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) та магнітнорезонансної томографії (МРТ) збільшило діагностичні можливості. Протяжність пухлинного процесу, наявність супровідних реактивних запальних змін, деструктивних процесів у навколишніх кісткових структурах добре визначаються методами СКТ та МРТ і дозволяють намітити тактику подальшого лікування.

Крім того, СКТ та МРТ дослідження дозволяють оцінити наявність регіонарного метастазування, що також важливо для терапії й вибору об'єму оперативного втручання. Спіральна комп'ютернотомографічна ангиографія (СКТАГ) є малоінвазивним методом і дозволяє виявити ймовірне ураження судин та візуалізувати судини, які живлять новоутвір [5].

Застосування методів СКТ та МРТ дозволяє здійснювати післяопераційний контроль пацієнтів після курсів променевої та хемотерапії і на ранніх етапах виявляти місцеві рецидиви.

Метою нашого дослідження є оцінка можливостей СКТ та МРТ у стадіюванні новоутворів ділянки НРГ та ННП.

Згідно з рекомендаціями ACR Appropriateness Criteria Tm [6], обстеження проводили за таким алгоритмом:

1. СКТ ділянок голови й шиї (на апаратах Somatom PLUS 4, Somatom AR Star фірми Siemens, Німеччина, із введенням контрастної речовини з розрахунку 0,5–1 мл/кг маси тіла пацієнта). Товщина томографічного зрізу складала 2–3 мм, пацієнт був у положенні лежачи на спині. Були виконані додаткові перетворення отриманих даних із застосуванням 3D та MPR-реконструкцій із аксіальними зображеннями.

2. СКТ органів грудної та черевної порожнин (на апаратах Somatom PLUS, Somatom AR Star фірми Siemens) з товщиною томографічного зрізу 10 мм.

3. МРТ ділянки голови та шиї (за допомогою апарата Magnetom Vision Plus фірми Siemens) з індукцією електромагнітного поля 1,5 Т у стандартних послідовностях із отриманням T1 та T2 зважених зображень (33).

Обстежено 70 пацієнтів із злоякісними пухлинами різної гістологічної структури ділянки ННП та НРГ (56 випадків раку, серед яких переважав плос-

коклітинний, у 14 випадках ураження мало неепітеліальну природу: 3 — фібросаркома, 9 — естезіонейробластома, 1 — ангіосаркома, 1 — хондросаркома). Вік пацієнтів коливався від 13 до 89 років, із них жінок — 39, чоловіків — 31.

Усі пацієнти прооперовані або в них ендоскопічно була взята біопсія. Дані патогістологічного обстеження були зіставлені з отриманими результатами рентгенографічного обстеження СКТ та МРТ.

Ми досліджували хворих із гістологічно верифікованим злоякісним процесом у ділянці ННП і НРГ. Класифікацію здійснювали за системою TNM (5-те вид., 1997).

Ступінь поширення новоутвору в ділянці ННП і НРГ оцінювали двома методами. Для визначення ступеня впливу на навколишні кісткові структури використовували метод СКТ. Для диференціювання межі новоутвору на фоні явищ оточуючого реактивного запального процесу в пазухах і набряку навколишніх м'якотканинних структур застосовували метод МРТ (рис. 1, 2).



Рис. 1 — Пацієнт Б., 36 р.; СКТ, аксіальний зріз. Рак правої верхньощелепної пазухи із поширенням у порожнину носа (звичайна стрілка), деструктивні зміни її медіальної стінки, які супроводжуються голчастим періостозом (ромбоподібна стрілка)

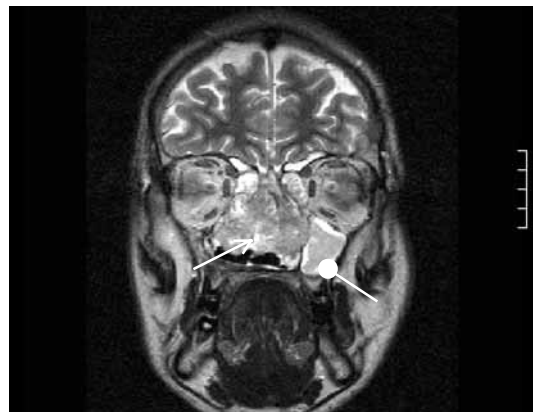


Рис. 2 — Пацієнт Ш., 54 р.; МРТ, корональна проекція, T2 ЗЗ. Естезіонейробластома решітчастого лабіринту з поширенням у порожнину носа, ліву верхньощелепну пазуху (звичайна стрілка), реактивний правобічний максиліт, фронтит (кругла стрілка)

Регіонарні лімфатичні вузли однаково добре виявлялися при одному й іншому дослідженнях (рис. 3).



Рис. 3 — Пацієнт Ш., 48 р., рак правої верхньощелепної пазухи; СКТ, мультипланарна реконструкція зображення. Визначаються два лімфатичних вузли на протязі внутрішньої яремної вени справа (звичайні стрілки)

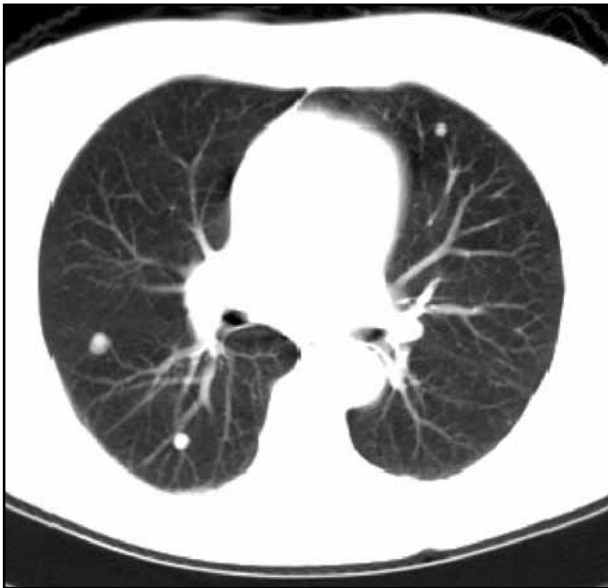


Рис. 4 — Пацієнт М., 13 р., діагноз — ангіосаркома альвеолярного відростка верхньої щелепи справа з інтрасинусозальним ростом; СКТ органів грудної клітки; метастатичне ураження

Виходячи з отриманих даних слід визначити, що при досить великих розмірах первинної пухлини метастазування в регіонарні лімфатичні вузли зафіксовано в 12 випадках (17%). Віддалені метастази були виявлені в 3 випадках (ураження легень), що склало 1,5%. Застосування МРТ для обстеження органів грудної клітки (ОГК) ускладнене через наявність дихальних артефактів та артефактів від серцевої пульсації, що утруднює оцінку стану легеневої паренхіми. Слід відзначити, що СКТ дозволяє візуалізувати дрібні осередки в легенях і лімфатичні вузли середостіння, зважаючи на його високу розрізнявальну здатність, а малі часові витрати збільшують пропускну спроможність діагностичного відділення. В свою

чергу, МРТ органів черевної порожнини (ОЧП) також можна замінити СКТ, оскільки вона має не меншу діагностичну цінність. Тому застосування СКТ ОГК і ОЧП є більш виправданим, ніж використання МРТ для обстеження тих же анатомічних ділянок (рис. 4).

Отже, застосування комплексу СКТ і МРТ досліджень при злоякісному процесі ділянки ННП і НРГ дозволяє оцінити поширення процесу, діагностувати супровідні зміни в навколишніх тканинах і кісткових структурах, а також наявність метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів. Для виявлення наявності віддалених метастазів досить проведення СКТ.

Література

1. Шалимов С.А., Гриневич Ю.А., Мясоедов Д.В. Справочник по онкологии. — К.: Здоров'я, 2000.
2. Chong V.F., Fan Y.F., Mukherji S.K. // *Semin. Ultrasound, CT, MR.* — 1998. — Vol. 19, № 6. — P. 449–462.
3. Бартон М. *Болезни уха, горла и носа. СПб.: Невский диалект, 2002.* — С. 158–159.
4. Яблонский С.В. *Ангиофибромы основания черепа у детей: Автореф дис. ... канд. мед. наук.* — М., 1995.
5. Chong V.F., Fan Y.F. // *J. Laryngol. Otol.* — 1996. — Vol. 110, № 10. — P. 987–990.
6. *Руководство для врачей, направляющих пациентов на радиологическое исследование. Критерии выбора метода изображения.* — 2000. — С. 19–24.

В.В. Фастаковский, А.В. Важенин,
А.А. Лукин, Е.Ю. Кандакова

Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Радиационная онкология и ангиология» Южно-Уральского научного центра РАМН (Россия, Челябинск), Челябинский областной онкологический диспансер,

Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования (Россия, Челябинск)

Возможности лучевого лечения синдрома сдавления верхней полой вены у больных со злокачественными опухолями легких и средостения
Capabilities of radiation therapy for syndrome of superior vena cava compression in patients with malignant tumors of the mediastinum and lungs

Синдром сдавления верхней полой вены (ССВПВ) — тяжелое осложнение злокачественного процесса, обусловленное нарушением тока крови по стволу верхней полой вены (ВПВ); ССВПВ является признаком и нередко первым проявлением распространенного опухолевого процесса. На сегодняшний день приоритет в выборе лечения ССВПВ отдают лучевой терапии (ЛТ), преимущества которой очевидны — большинство злокачественных опухолей в той или иной степени чувствительны к лучевому воздействию, минимален риск для больного, быстро достигается положительный эффект. Однако в

настоящее время нет единого взгляда на схему проведения ЛТ, сроки ее начала и очередность получения морфологической верификации диагноза. Нет анализа результатов ЛТ в зависимости от степени выраженности ССВПВ. Это послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Приводим данные анализа 252 случаев ССВПВ (1976–1999 гг.) и выработанную на его основе тактику лечения. Среди больных было 222 (87,7 %) мужчины и 31 (12,3 %) женщина. Наиболее частой причиной ССВПВ был рак легкого, диагностированный у 219 (86,6 %) больных, причем III стадия установлена у 134 (52,7 %) пациентов, IV — у 83 (33,1 %). Злокачественные лимфомы привели к развитию ССВПВ у 32 (13,4 %). Абсолютное большинство больных не подлежит радикальному оперативному лечению вследствие распространенности опухолевого процесса. Для оценки эффективности лечения все больные были разделены на 3 группы в зависимости от степени тяжести ССВПВ (классификация А.В. Покровского, Л.И. Клионера, 1977 г.). В 1-й группе (легкая степень) было 124 человека, во 2-й (средней тяжести) — 114, в 3-й (тяжелый ССВПВ) — 14. Была проведена ЛТ в режиме традиционного фракционирования по 1,5–2,0 Гр 5 раз в неделю, до суммарной общей дозы (СОД) — 30–60 Гр. Клинические проявления ССВПВ полностью купированы по достижении дозы 16–26 Гр у 102 (40,3 %) больных, причем положительный эффект отмечен по достижении дозы 6–12 Гр у 154 (60,8 %). Клинические проявления ССВПВ не удалось купировать в 1-й группе у 21 (16,2 %) человека, во 2-й — у 35 (30,5 %), в 3-й — у 6 (42,9 %); ЛТ прекращена по различным причинам (ухудшение состояния больного на фоне проводимого лечения, отсутствие эффекта от ЛТ и др.) у 54 человек, причем все они относились ко 2-й и 3-й группам. Из-за тяжести состояния ЛТ не проводили 8 больным. Таким образом, можно сделать вывод, что эффективность ЛТ обратно пропорциональна степени тяжести ССВПВ. Кроме того, существует группа больных — 62 (24,5 %) человека, лечение которых расценено как неудовлетворительное из-за отсутствия либо незначительного положительного эффекта после проведенной ЛТ. Больные 1-й группы, как правило, хорошо переносят лечение, ССВПВ успешно купируется. Пациенты, у которых ЛТ не дала ожидаемого эффекта, относятся ко 2-й и 3-й группам, т.е. показатели венозного давления в системе ВПВ у них превышают 300 мм вод. ст.

Нами предложена новая тактика лечения больных с выраженным ССВПВ. Первоначально выполняется операция временного экстракорпорального кавокавального шунтирования, что позволяет эффективно снизить венозную гипертензию в бассейне верхней полой вены и в короткие сроки улучшить состояние больного. Через 1,5–2,0 ч. после операции начинается проведение курса ЛТ в режиме динамического фракционирования — первые 3 сеанса по

4 Гр с последующим снижением до 1,5–2,0 Гр. Преимуществом динамического режима является быстрое (в течение 3 дней) достижение дозы 12 Гр.

По данной методике получили лечение 28 человек с выраженным (средней тяжести и тяжелым) ССВПВ, причем 6 из них ЛТ ранее была противопоказана из-за тяжести состояния. Клинические проявления ССВПВ были полностью излечены у всех больных в сроки 4–10 дней от начала лечения.

Хирургический и лучевой компоненты в предложенной методике эффективно дополняют друг друга, сочетая положительные стороны каждого из них. Режим динамического фракционирования более предпочтителен в лечении ССВПВ по сравнению с традиционным фракционированием.

С.М. Філіппова

*Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України (Харків)*

Клінічні аспекти неврологічних розладів у хворих на рак щитоподібної залози у віддалений період після променевої терапії

Clinical aspects of long-term neurological disturbances in thyroid cancer after radiation therapy

Проведення променевої терапії (ПТ) хворим на рак щитоподібної залози (РЩЗ) може призводити до розвитку ускладнень з боку різних органів і систем у післяпроменевої період [1–3]. Досить важливе місце серед пізніх променевих ускладнень посідають неврологічні ушкодження. Саме розвиток неврологічної патології значно обтяжує перебіг основного захворювання, негативно позначається на загальному стані пацієнтів із злоякісними новоутворами щитоподібної залози [4]. Однак у сучасній літературі ці питання розглянуті вельми недостатньо.

У зв'язку з цим метою нашого дослідження стало вивчення характеру неврологічних порушень у хворих на РЩЗ у віддалений період після ПТ.

Обстежено 45 хворих (на папілярну форму РЩЗ — 33, фолікулярну — 12 осіб) віком 35–60 років. Стадію I (pT1N0M0) діагностовано у 14; II (pT2N0M0) — у 22; III (pT2N0M0 — pT3N1aM0) — у 9 осіб. Всі пацієнти проходили комплексне лікування, яке включало операцію, дистанційну гамма-терапію (ДГТ) у післяопераційному періоді за традиційною методикою (СОД 40–45 Гр), а також повторні курси радіойодтерапії (сумарна активність РФП — від 30 до 300 МкІ).

Дослідження охоплювало (крім загальноприйнятих клініко-інструментальних методів) детальне вивчення анамнестичних даних, сіміотики захворювання з використанням уніфікованих Карт неврологічного дослідження, неврологічного статусу, а також стану церебральної гемодинаміки методом РЕГ із візуальною оцінкою результатів. Обстеження проводили через 4–6 років після проведення ДГТ і 6–12

місяців після завершення курсу радіоїодотерапії.

При клінічному обстеженні виявлено, що в більшості пацієнтів (39 осіб — 86,7 %) одними з провідних були скарги на головні болі різного ступеня вираженості — від помірних, періодичних до інтенсивних і, практично, щоденних. Цефалгії мали як судинну (з переважанням венозного компонента, що підтверджено даними РЕГ), так і лікворно-гіпертензивну природу.

У значній кількості хворих (22 особи — 48,8 %) спостерігалися мігреноподібні напади, вегетативно-судинні, вегетативно-вісцеральні пароксизми, у 2 — епілептиформні напади. Проведення КТ у останньому випадку дозволило виключити вогнищеву патологію головного мозку. Запаморочення дошкуляло 18 пацієнтам (40 %) та носило, як правило, несистемний характер і провокувалося зміною положення тіла.

Формування неврозоподібної симптоматики відзначено в 34 обстежених (72,5 %). Найчастіше вона проявлялася неврастенічним, астенодепресивним та тривожно-фобічним синдромами, у 6 — стійким астеноіпохондричним.

У 32 хворих (71,1 %) виявлено ознаки ураження периферичної нервової системи з переважанням синдромів цервікалгії, плечолопаткового періартрозу, торакалгії, люмбалгії з вираженим вегеталгічним компонентом. Як правило, ця патологія розвивалася на фоні різного ступеня дегенеративно-дистрофічних змін різних ділянок хребта, що підтверджено даними його рентгенологічного дослідження.

В неврологічному статусі у більшості пацієнтів переважала симптоматика, яка вказувала на патологію діенцефально-стовбурових ділянок головного мозку.

У 25 хворих проведено РЕГ-дослідження. При візуальній оцінці отриманих результатів визначено 3 провідних типи реограм: дистонічний — у 3 (12 %), гіпертонічний — у 17 (68 %), атеросклеротичний — у 5 (20 %) осіб. Тобто у більшості спостережень переважав гіпертонічний тип РЕГ, що проявлялося підвищенням тону судин малого та середнього калібрів. Ознаки утруднення венозного відтоку виявлено у 18 осіб (72 %).

На основі аналізу семіотики захворювання виділено такі основні неврологічні синдроми: лікворно-венозної дисциркуляції (40 %), вестибулярний (40 %), діенцефальний (30 %), корінцевий (70 %), неврозоподібний (80 %). Слід зауважити, що у значній кількості пацієнтів (60 %) діагностовано три та більше синдромів.

Перебіг захворювання у більшості спостережень (майже 70 %) мав прогресивно-ремітуючий характер; 24 пацієнти із 45 обстежених визнані інвалідами III–II груп. При цьому ознак рецидиву пухлини в жодному з випадків виявлено не було. Зниження працездатності у цієї категорії пацієнтів зумовлене насамперед розвитком тяжких і стійких неврологічних порушень.

Слід зауважити, що в частини обстежених при активному опитуванні була виявлена супутня неврологічна патологія: наслідки нейроінфекції з діенце-

фальним синдромом у 9, ЧМТ із лікворно-гіпертензивним синдромом у 4, дисциркуляторні енцефалопатії (ДЕ) гіпертонічного та (або) атеросклеротичного генезу в 10 осіб. Відзначено, що в пацієнтів із наслідками нейроінфекції та ЧМТ цефалгії мали, як правило, лікворно-гіпертензивний характер, відзначалися значною інтенсивністю, погано піддавалися лікуванню. Мігреноподібні напади діагностовано в 4 обстежених із наслідками нейроінфекції та в 2 із наслідками ЧМТ. Із загальної кількості пацієнтів (16) із приєднанням вегетативно-судинних та вегетативно-вісцеральних пароксизмів у 11 мала місце супутня неврологічна патологія (наслідки нейроінфекції — у 7, ЧМТ — у 4 осіб).

Серед 18 хворих, у яких діагностовано вестибулярний синдром, у 9 виявлено ДЕ гіпертонічного генезу, у 2 — транзиторні ішемічні атаки. Вестибулярний синдром у них мав досить стійкий характер та об'єктивізувався відповідною неврологічною симптоматикою (оптико-вестибулярний синдром, атаксія у позі Ромберга).

Ознаки гіпотирозу різного ступеня тяжкості спостерігали в усіх пацієнтів, у 8 діагностовано атироз. При цьому відзначено, що в осіб із гіпотирозом тяжкого ступеня та атирозом (12 пацієнтів) неврологічні розлади були більш вираженими, характеризувалися розвитком синдрому панастенії (поєднання психічної та фізичної астенії), а також міопатичного синдрому легкого і середнього ступенів. У 8 осіб мало місце формування сенсорної полінейропатії.

Вивчено особливості перебігу неврологічної патології у хворих на РЦЗ залежно від характеру променевої терапії. Для цього було обстежено 10 пацієнтів, лікування яких у післяопераційному періоді включало ДГТ із подальшими курсами радіоїодотерапії (I група) та 10 осіб — тільки радіоїодотерапії (II група).

Визначено, що у тих, хто отримував ДГТ у поєднанні з лікуванням ¹³¹I, частіше виявлялися скарги на цефалгії (10 — у I та 6 — у II групі), запаморочення (5 — I та 2 — у II групі), підвищену стомлюваність. У них також переважали частота й інтенсивність вегетативно-судинних пароксизмів (6 осіб у I, 3 — у II), неврозоподібних порушень (10 — у I, 7 — у II), вестибулярного (5 — у I, 3 — у II) та корінцевого синдромів на шийному рівні (8 — у I, 5 — у II групі). Більш значну вираженість неврологічних порушень у пацієнтів I групи можна пояснити тим, що проведення ДГТ супроводжується опроміненням таких важливих органів, як судинно-нервові пучки на шії, спинний мозок, шийний відділ хребта, а це, в свою чергу, негативно впливає на діяльність ЦНС — імовірно, рефлекторним шляхом.

У хворих на РЦЗ у віддалений період після ПТ спостерігається формування стійкої неврологічної патології, яка характеризується полісиндромністю (синдроми лікворно-венозної дисциркуляції, діенцефальний, вестибулярний, корінцевий, неврозоподібний) та прогресивно-ремітуючим перебігом.

Відзначено негативний вплив на вираженість неврологічних ускладнень у обстежених пацієнтів су-

путньої неврологічної патології (найбільш стійкі неврологічні розлади спостерігалися у хворих із лікворно-гіпертензивним та дієнцезальним синдромом травмичного та інфекційного генезу),

Встановлено обтяжуючий вплив ступеня гіпотирозу на характер неврологічної патології (прояви панастенії, міопатичного синдрому, сенсорної полінейропатії).

Проведення комплексного лікування, яке включає, крім хірургічного, ДГТ і радіоїодтерапію, може поглиблювати вираженість вегетативно-судинних проявів неврологічних ускладнень.

Розвиток неврологічних ушкоджень негативно позначається на якості життя пацієнтів, нерідко призводить до інвалідації хворих на РЦЗ, що вимагає обов'язкового диспансерного неврологічного нагляду за даною категорією хворих та проведення адекватних систематичних лікувально-профілактичних курсів.

Література

1. Кисилева Е.С. Лучевая терапия злокачественных опухолей: Рук-во для врачей. — М.: Медицина, 1996. — 460 с.
2. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия лучевой терапии у онкологических больных. — М.: Медицина, 1991. — 464 с.
3. Ткаченко Г.И. // УРЖ. — 1996. — Т. IV, вип. 4. — С. 387–393.
4. Иваницкая В.И., Кисличенко В.А., Геринштейн И.Г. Осложнения лучевой терапии у онкологических больных. — К.: Здоров'я, 1989. — 290 с.

М.І. Хворостенко, І.М. Кіхтенко,
Ю.М. Хворостенко, О.П. Мазур

Дніпропетровська державна медична академія

Комбіноване лікування раку дистального відділу шлунка

Multimodality treatment for cancer of the distal portion of the stomach

Рак шлунка (РШ) належить до найтяжчих щодо прогнозу злоякісних пухлин. Хірургічний метод є

основним радикальним засобом лікування, однак результати операцій при місцево- або регіонарно поширених пухлинах невтішні, незважаючи на прогрес у хірургічній техніці [1]. Покращення віддалених результатів лікування пов'язують із застосуванням комбінованих методів, але донині немає єдиного погляду на його переваги перед хірургічним, особливо у випадках раку дистальних відділів [2, 3].

Поряд із цим, режим передопераційної променевої терапії (ПТ) є предметом дискусії і серед прихильників комбінованого методу [4].

Ми проаналізували результати лікування 110 хворих із локалізацією пухлин у дистальних відділах, яким перед операцією проводили ПТ.

Вік спостережуваних, переважно чоловіків (72,7 %), коливався від 26 до 72 років; 76 (69,1 %) пацієнтів були старші 55 років.

Проліковано з I стадією 36 (32,7 %) хворих, II — 24 (21,8 %), III — 41 (37,3 %) і з IV — 9 (8,2 %).

Серед гістологічних форм частіше траплялись помірно- та високодиференційовані аденокарциноми (68,2 %), персноподібноклітинний, слизовий та недиференційований рак складав 31,8 %. У 63 (56,4 %) хворих пухлина інфільтрувала всі стінки шлунка; метастази в регіонарні лімфатичні вузли мали місце в 48 (43,6 %) пацієнтів. Опромінювання перед операцією проводили на гамма-терапевтичних установках РОКУС і АГАТ в статичному режимі з двох зустрічних фігурних полів (абдомінальне та вертебральне) розмірами 14 × 16 та 16 × 20 см при відстані джерело — шкіра 75 см. В зону 80–90 %-вої ізодози включали шлунок та регіонарні лімфатичні вузли: перигастральні, брижові, воріт печінки, селезінки та парааортальні. Режим опромінювання — 4 Гр через день до сумарної осередкової дози (СОД) 32 Гр за 8 фракцій у 48 (43,6 %) хворих на повітрі та 40–44 Гр у 43 (39,1 %) в умовах гіпоксії. При такому режимі фракціонування доза в пухлині складала 71 та 88–97 од. ВДФ, що в перерахунку на традиційне фракціонування по 2 Гр 5 разів на тиждень відповідає 42 і 54–56 Гр. Інтенсивно

Таблиця 1 — Тривалість життя у хворих на рак дистального відділу шлунка після комбінованого лікування в залежності від стадії

Стадія	Кількість хворих	Тривалість життя, р.									
		1		2		3		5		10	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	36	32	88,9	28	77,8	27	75,0	27	75,0	12	33,3
II	24	20	83,3	19	79,2	10	41,7	9	37,5	4	16,7
III	41	32	78,0	19	46,3	16	39,0	10	24,4	2	4,9
IV	9	4	44,4								

Таблиця 2 — Тривалість життя у хворих на рак дистального відділу шлунка після комбінованого лікування в залежності від СОД

СОД, Гр	Кількість хворих	Тривалість життя, роки		
		≥ 3	≥ 5	≥ 10
31,4 ± 0,3	50	18 (36,0 %)	14 (28,0 %)	2 (4,0 %)
39,1 ± 0,3	60	35 (58,3 %)	31 (51,7 %)	15 (25,0 %)
p ≤		0,02	0,01	0,001

Таблиця 3 — Вживаність хворих на рак дистального відділу шлунка після комбінованого лікування залежно від стану регіонарних лімфатичних вузлів

Стан лімфатичних вузлів	Кількість хворих	Тривалість життя, р.		
		≥ 3	≥ 5	≥ 10
N+	48	17 (35,4 %)	11 (22,9 %)	3 (6,2 %)
N-	62	36 (58,0 %)	35 (56,4 %)	14 (22,6 %)
p ≤		0,02	0,01	0,001

Таблиця 4 — Вживаність хворих на рак дистального відділу шлунка після комбінованого лікування залежно від глибини інвазії пухлини

Глибина інвазії	Кількість хворих	Тривалість життя, р.		
		≥ 3	≥ 5	≥ 10
pT1-2	47	34 (72,3 %)	31 (65,9 %)	12 (25,5 %)
pT3	63	19 (30,2 %)	15 (23,8 %)	5 (7,9 %)
p ≤		0,02	0,01	0,001

концентрований курс передопераційного опромінення (СОД 25 Гр за 5 фракцій) проведений 19 (17,3 %) хворим. Опромінення на повітрі задовільно перенесли 25,4 % хворих, середній ступінь променевої реакції відзначено у 33,7 %, тяжкий — у 34,9 %. Променеву терапію в умовах гіпоксії задовільно перенесли 76,6 %, середній ступінь тяжкості був у 14,9 %, тяжкий — у 8,5 %, при цьому доза в цій групі була збільшена на 25 %. Операція після інтенсивно концентрованого опромінювання виконувалась через 24 год., після пролонгованого — через 2,5–3 тижні. Оперативне лікування в об'ємі резекції шлунка виконано у 88 (80 %) хворих, гастректомії — в 22 (20 %). Збільшення дози не відбилося на крововтраті під час операції і післяопераційних ускладненнях. Передопераційний променевий вплив дозволив збільшити питому вагу радикально прооперованих на 14,4 %.

Після радикального комбінованого лікування 1 рік прожили 88 (80 %) хворих, 2 р. — 66 (60,6 %), 3 р. — 53 (48,2 %), 5 р. — 46 (41,8 %), 10 р. — 18 (16,4 %).

Із 46 хворих, які пережили 5 років, до початку лікування 19 (41,3 %) були у віці 58–72 р., а 16 (34,8 %) — старші 60 р.

Суттєвий вплив на віддалені результати має ступінь поширення пухлинного процесу (табл. 1).

Збільшення СОД перед операцією сприятливо вплинуло на тривалість життя (табл. 2).

Прогноз погіршується при наявності метастазів у регіонарні лімфатичні вузли та у випадках проростання всіх стінок шлунка (табл. 3, 4).

Великопільний передопераційний променевий вплив привів до вірогідного ($p \leq 0,05$) зменшення виявлення метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах у радикально прооперованих. Після хірургічного лікування було виявлено 55,4 % випадків, а після комбінованого — 43,6 %.

Стенозування шлунка пухлиною при відповідній підготовці не є протипоказанням для передопераційної гамма-терапії, в більшості хворих на завершення в тій чи іншій мірі відновлюється пасаж їжі, що значно полегшує їх підготовку до операції.

Передопераційне опромінення за пролонгованою методикою приводить до зменшення пухлини в кожного другого хворого, що поліпшує суб'єктивний стан (зменшення або зникнення болю, явищ диспепсії та дисфагії, покращення апетиту, сну та ін.) навіть у випадках невеликого ефекту, що значно полегшує передопераційну підготовку.

Таким чином, пролонговане опромінення РШ виправдане, однак, ураховуючи кількість тяжких реакцій при середньому фракціонуванні, доцільно використовувати методику конвенційного гіперфракціонування або динамічного фракціонування.

Література

1. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л., Вашакмадзе Л.А. и др. // *Хирург.* — 1997. — № 36. — С. 4–9.
2. Бердов Б.А. и др. // *Практ. онкол.* — 2001. — № 3. — С. 35–43.
3. Голдобенко Г.В., Канаев С.В., Кныш В.И. и др. // *Вопр. онкол.* — 1999. — Т. 45, № 2. — С. 198–201.
4. Скороход В.Ю., Бердов Б.А., Мардынский Ю.С. // *Рос. онкол. журн.* — 1999. — № 1. — С. 44–47.

А.В. Чернобай, В.О. Ковтун,
В.М. Лукашенко, А.П. Кравцова,
Л.О. Лимар, А.П. Шпигун, М.Н. Василенко
Українська медична стоматологічна академія (Полтава),

Полтавський обласний клінічний онкологічний диспансер

Хемотерапевтичний метод у комплексному лікуванні рецидивного і прогресуючого раку шийки матки **Chemotherapy method in complex treatment of recurring and progressive cervical cancer**

Незважаючи на можливості ранньої діагностики й профілактики передпухлинних станів епітелію шийки матки щорічно в Україні діагностується близько 5000 нових випадків плоскоклітинного раку шийки матки (РШМ). Крім цього, в 40 % хворих захворювання діагностують у пізніх (III–IV) стадіях, у

зв'язку з чим 19 % пацієнток не переживають один рік [1].

Променеву терапію (ПТ) завжди вважали найефективнішим методом лікування хворих із поширеним процесом (ІВ–ІVА) [2]. За її допомогою 5-річна виживаність хворих досягла 65 % і варіює від 15 до 80 % залежно від ступеня поширення пухлинного процесу. Хоча проведення ПТ із застосуванням підвищених доз опромінення приводить до зменшення частоти місцевого прогресування, променеве ушкодження тканин і органів малого таза лімітують можливість подальшого підвищення дози. Методи лікування в цієї категорії хворих, як правило, полягають у застосуванні лікарської терапії. Основні труднощі хемотерапії метастатичного і прогресуючого РШМ пов'язані як з генетичною, так і з цитокінетичною стійкістю пухлинних клітин [3]. Крім цього, внаслідок раніше проведеної ПТ виникає виражений фіброз м'яких тканин і облітерація судин малого таза, що порушує транспорт цитостатиків до пухлини й знижує їх ефективність. Попереднє опромінювання малого таза значно зменшує резерви кістково-мозкового кровотворення, часто спричиняє порушення функції нирок, що, в свою чергу, підвищує токсичність хемотерапії та вимагає редукування доз цитостатиків чи застосування протекторів (етіол), які дорого коштують. Так само проведене раніше хірургічне лікування значно знижує можливість й ефективність проведення подальшої хемотерапії. Прогресування процесу в ділянці малого таза є найчастішою причиною смерті в хворих із поширеним РШМ [1, 2, 4].

Нині монохемотерапія при поширеному та рецидивуючому РШМ практично не застосовується. На сучасному етапі умовним стандартом при проведенні хемотерапії залишаються схеми з препаратами платини [5, 6]. Останнім часом все частіше в комбінації включаються нові препарати: іринотекан, капецитабін, гемзар. Однак через високу вартість лікування широко застосування цих цитостатиків обмежено. Практично частіше доводиться використовувати вже відомі схеми комбінації хемопрепаратів, змінюючи лише шляхи їх введення. Найперспективнішими методами цитостатичної терапії вважаються внутріартеріальне та ендолімфатичне (ЕЛПХТ) введення препаратів. Втім, якщо для виконання селективних внутріартеріальних інфузій потрібна наявність спеціальної ікс-променевої хірургічної апаратури, то проведення ЕЛПХТ можна здійснювати в будь-якому профільному онкологічному відділенні.

Метою нашого дослідження було покращити результати комплексного лікування хворих на рецидивний і прогресуючий РШМ шляхом застосування поєднаної (локальної, регіонарної та системної) поліхемотерапії.

Упродовж року у відділенні хемотерапії Полтавського онкологічного диспансеру одержували спеціальне лікування 23 пацієнтки з прогресуючим РШМ. Вік хворих — від 29 до 52 р., усім раніше була проведена самостійна поєднана ПТ (14 хворих) або комбіноване лікування (9 пацієнток) включно із виконанням операції Вертгайма. Стадія захворювання була визначена як Т3 N0 M0. Строки прогресування коливалися від кількох місяців до півтора років; клінічно найчастішими проявами було виникнення

ректовагінальної нориці (головним чином у хворих, яких раніше було прооперовано), поява кров'янистих виділень зі статевих шляхів, лімфатичний набряк нижніх кінцівок, які, як правило, поєднувалися з пальпованим інфільтратом у порожнині малого таза. Прогресування процесу в усіх хворих було доведено клінічними дослідженнями (об'єктивний огляд, КТГ малого таза, УЗД) та верифіковано морфологічно.

Всім жінкам була проведена поєднана поліхемотерапія схемами AVCF, VCMF, POF, MPF. Системне введення препаратів поєднували з внутріміхурним введенням у 3 хворих у зв'язку з продовженням процесу в сечовий міхур з явищами гематурії, ендолімфальним введенням в 11 хворих шляхом катетеризації лімфатичних судин нижньої третини стегна, лімфотропним введенням у 8 осіб.

Трьом хворим було проведено 2–3 курси ЕЛПХТ. Ще 4 хворі отримували лише внутрішню поліхемотерапію. Лімфотропно вводили метотрексат і циклофосфан, до програми ЕЛПХТ включали препарати вінкристину, доксорубіцину (ліподоксу) та дисплатини й гемцитабін. Доксорубіцин та вінкристин вводили завжди внутрішню, решту препаратів — ендолімфально.

Були отримані такі результати. Часткової регресії та стабілізації процесу вдалося досягти в усіх 23 хворих. Більш виражена регресія спостерігалася в 19 пацієнток, яким виконували ендолімфальне та лімфотропне введення препаратів, яке поєднувалося з внутрішнім введенням цитостатиків. Клінічно спостерігали зменшення чи зникнення лімфостазу кінцівок, зникнення больового синдрому, зменшення розмірів інфільтрату в ділянці малого таза. Тривалість ремісії в пацієнток усієї досліджуваної групи коливалася від 1,5 до 5 міс. (у середньому 3,25 міс.), а після курсів поєднаної поліхемотерапії — 2,5–4,5 міс. Двом пацієнткам, яким на першому етапі проведена поєднана ПТ, після курсів комбінованої поліхемотерапії були виконані радикальні операції в обсязі операції Вертгайма. Протягом року 21 особа жива, 2 — померли від продовження процесу.

Отже, можна зробити висновок, що поєднана хемотерапія із використанням ендолімфатичного та лімфотропного компонента лікування з включенням до протоколів поліхемотерапії препаратів платини та антрациклінів дозволяє поліпшити результати лікування й досягти збільшення виживаності при задовільній якості життя в пацієнток із прогресуючим РШМ.

Не викликає сумнівів доцільність і перспективність застосування ЕЛПХТ у неоад'ювантному режимі в первинних хворих II–III стадій РШМ до чи під час проведення поєднаної ПТ.

Література

1. Винницька А.Б. // *Онкол.* — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 40–41.
2. Вишневская Е.Е., Оксенова Н.И., Таргонская Г.К. // *Рос. онкол. журн.* — 2001. — № 2. — С. 19–21.
3. Thomas G. // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — P. 1175–1178.
4. *Онкогинекология / Под ред. З.Ш. Гулязутдиновой и М.К. Михайлова.* — М.: МЕДпресс, 2000. — 383 с.
5. Thipgen T., Vance R., Khansur T. // *Semin. Oncol.* — 1994. — Vol. 21, № 2. — P. 43–54.
6. Rose P. // *Ibid.* — 1994. — Vol. 21, № 1. — P. 47–53.

А.В. Чорнобай, В.М. Лукашенко,
В.О. Ковтун
Українська медична стоматологічна академія
(Полтава),
Полтавський обласний клінічний онкологічний
диспансер

Результати комплексного лікування рецидивів раку прямої кишки з хемопротиневим компонентом на першому етапі

Results of complex treatment of rectal cancer relapses using chemoradiation component at the first stage of treatment

Віддалені результати хірургічного лікування хворих на рак прямої кишки (РПК) протягом останніх десятиріч не покращуються, і показники 5-річної виживаності навіть після радикальних операцій в більшості клінік не перевищують 46–58 %. Однією з основних причин невдач є розвиток місцевих рецидивів пухлин, відсоток яких, за даними різних авторів, складає від 20 до 35 % [1, 2].

Частота виникнення рецидивів РПК залежить від ряду факторів: ступеня поширеності первинної пухлини, локалізації пухлини в прямій кишці, обсягу й виду оперативного втручання. Істотний вплив на частоту появи рецидивів мають ступінь поширення первинної пухлини (при T1 виникає 26,4 % рецидивів, а при T4 — 34,2 %), наявність метастазів раку в регіонарних лімфатичних вузлах (N0 — 21,8 % рецидивів, NX — 47,7%), вік хворих (молодше 40 років — 47 %, старше 40 років — 27,7 %), гістологічна структура пухлини (аденокарцинома — 29,2 % рецидивів, низькодиференційовані пухлини — 40,4 %). З факторів, що характеризують місцеве поширення пухлини, визначальну роль у частоті рецидивування мають розміри первинної пухлини. Так, у групах хворих із розмірами первинної пухлини до 3 см і 3,1–5 см кількість рецидивів раку була майже однаковою — 12,8 і 14,6 % відповідно, а при розмірах пухлини понад 5 см частота рецидивування збільшилася в 2 рази і склала 28,6 % [1, 3–5]. У виникненні рецидивної пухлини важливе значення має локалізація первинної. Частота рецидивування РПК збільшується із наближенням до дистальних відділів і досягає максимального значення — 41,2 % при первинній пухлині в промежинному відділі прямої кишки та анальному каналі. При локалізації пухлини в нижньо- і середньоампулярних відділах прямої кишки рецидиви трапляються в 24,2 і 16,1 % відповідно. Нечасто рецидиви спостерігаються при локалізації первинної пухлини у верхньоампулярному і ректосигмоїдному відділах прямої кишки — 13,4 і 7,5 % відповідно. Отже, терміни виникнення рецидиву раку багато в чому залежать від факторів, що характеризують поширеність пухлинного процесу (TNM). За даними [4, 5], на частоту рецидивування РПК не мають істотного впливу стать, ускладнення основного захворювання (часткова товстокишкова непрохідність, перифокальний запальний процес) і наявність післяопераційних ускладнень.

Часто виникнення рецидивів збігається з розвитком віддалених метастазів. За даними розтинів, з 346 патологоанатомічних досліджень хворих, що вмерли в різний термін після радикальних операцій з приводу РПК, рецидив раку був виявлений у 249 випадках (71,9 %). З цих хворих тільки в 97 (38,9 %) пухлина знаходилась у малому тазі, а в 152 (61,1 %) спостерігалось поєднання рецидиву з віддаленими метастазами [5].

На сучасному етапі розвитку медицини найбільш інформативними діагностичними методами є УЗД і КТ малого таза. Збіг висновків при використанні УЗД у виявленні рецидиву РПК з остаточним діагнозом зареєстрований, за даними [3–5], у 82 % випадків, кількість помилкових висновків склала 18 %, а при застосуванні КТ аналогічні показники дорівнюють 90 і 10 % відповідно. Аналіз ефективності обох методів у поліпшенні раннього виявлення рецидивів раку в хворих із несприятливим прогнозом показав, що при використанні КТ у 16,4 % спостережень, а УЗД у 10,9 % випадків можливе ранне, до клінічних проявів, діагностування безсимптомної рецидивної пухлини [3, 8].

Лікування рецидивного РПК є дуже складною проблемою клінічної онкології. Особливо це стосується повторних хірургічних втручання, що обумовлено змінними топографо-анатомічними умовами та переважним пізнім виявленням рецидиву. У цьому випадку відбувається залучення в пухлинний процес суміжних органів і структур малого таза, що значно обмежує можливості й ефективність хірургічного методу. Отаннім часом хірургічне лікування рецидивів окремо практично не застосовується і є частиною комплексного лікування. Основною причиною низької резектабельності рецидивного РПК є значне місцеве поширення пухлини на момент його виявлення. У зв'язку з цим при місцевопоширеному, первинно неоперабельному рецидиві РПК доопераційні лікувальні заходи належить спрямовувати на зменшення розмірів пухлини та переведення її в операбельний стан.

Метою нашого дослідження стало вивчення результатів застосування хемопротиневі терапії (ХПТ) в комплексному лікуванні рецидивів РПК.

У дослідження було включено 17 хворих із рецидивами РПК, що виникли в різні строки після радикального хірургічного лікування. Всім пацієнтам раніше були виконані радикальні хірургічні втручання з приводу РПК різних локалізацій. Вік хворих склав 56–65 років. Розподіл за статтю був приблизно однаковою (8 жінок та 9 чоловіків). Доопераційний діагноз та результати патогістологічного дослідження після операційних препаратів визначали ступінь поширення пухлини як T2 N0 M0. Гістологічна структура пухлини у всіх випадках виявлялась як аденокарцинома (диференційована та помірно-диференційована). Час виникнення рецидивів коливався від 6 міс. до 1,5 року (табл. 1). Перед початком лікування всі пацієнти були обстежені комплексно: об'єктивний огляд з обов'язковою верифікацією процесу, УЗД та при необхідності КТГ малого таза з метою визначити розповсюдження рецидиву. У всіх хворих рецидивні пухлини розцінені як місцевопоширені.

Таблиця 1 — Час виникнення рецидивів та кількість повторних хірургічних втручань

Назва первинної операції	Кількість первинно прооперованих хворих, n	Час виникнення рецидивів, міс.	Повторні хірургічні втручання
Черевноанальна резекція (за Дюамелем)	3	16 ± 4	1
Передня резекція	3	18 ± 2	2
Черевноанальна резекція з демукозацією слизової	6	10 ± 4	3
Екстирпація прямої кишки	5	14 ± 4	1
Разом	17	14 ± 4	7 (41 %)

Програма лікування у всіх хворих включала застосування поєднання хемотерапевтичного та променевого методів. На першому етапі хворі отримували ендолімфатичну поліхемотерапію (ЕЛПХТ), яку здійснювали шляхом катетеризації лімфатичної судини стегна. Застосовували різні схеми поєднання цитостатиків (табл. 2). Періодичність введення препаратів складала 24–48 год. На 4–6-ту добу від початку ЕЛПХТ хворим розпочинали дистанційну променеву терапію у статичному режимі на гамма-терапевтичному апараті АГАТ-С із джерелом ^{60}Co РОД 2 Гр, ритм фракціонування 5 разів на тиждень до СОД 38–40 Гр. Токсичність лікування контролювали за допомогою клінічних досліджень; впродовж терапії не перевищувалися 0–І ст. токсичності.

Для визначення регресії рецидивних пухлин використовували всі доступні діагностичні заходи: клініко-інструментальні (пальцьове дослідження, ректороманоскопія), іригоскопію, УЗД, комп'ютерну томографію.

Таблиця 2 — Ступінь регресії рецидивних пухлин під час ХПТ залежно від схем ЕЛПХТ

Схема ЕЛПХТ	Кількість хворих, n	Регресія пухлини, %	Кількість повторних радикальних втручань, n
MFP	12	до 25–30	2
MFMi	4	до 40–45	3
MFPd _{ic}	3	до 30–35	2

У всіх хворих, які отримали ХПТ, відзначено зменшення рецидивної пухлини, найбільша регресія (до 40–45 %) виявлена у тих пацієнтів, яким у схеми цитостатичної ЕЛПХТ були введені мітоміцин та дакарбазин. Після використання зазначеної хемопротерапевтичної методики 7 (41 %) хворим вдалося виконати повторні радикальні хірургічні втручання (видалення сегмента раніше низведеної кишки з пухлиною та повторним низведенням ободової кишки, екстирпацію низведеної кишки, видалення рецидивних пухлин м'яких тканин промежини). Протягом року живі 15 пацієнтів, 2 хворих померло від продовження хвороби та розвитку віддалених метастазів.

Поєднання ендолімфатичної методики введення цитостатичних препаратів з променевою терапією в комплексному лікуванні рецидивів РПК дозволяє

об'єктивно зменшити їх поширення та забезпечити максимальне переведення в операбельну форму, а також досягти річної виживаності 88 %. Отримані дані переконливо доводять необхідність та доцільність застосування комплексних методів лікувальних заходів впливу на пухлинний осередок при місцевих рецидивах РПК.

Література

1. Александров В.Б. Рак прямой кишки. — М.: Вузовская книга, 2001. — 207 с.
2. Бондарь Г.В., Башеев В.Х. // Журн. АМН Украины. — 1996. — №2. — С. 644–655.
3. Владимиров В.А. Хирургическое и комбинированное лечение местных рецидивов рака прямой кишки. — Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1984.
4. Жарков В.В., Курчин В.П., Русиневич В.Н. // Здравоохр. Белоруссии. — 1991. — №4. — С. 24–26
5. Ульянов В.И. Факторы прогноза при раке прямой кишки. — Баку, 1985. — 143 с.
6. Воробьев Г.И., Севастьянов С.И., Одарюк Т.С. // Хирург. — 1992. — №3. — С. 56–61.
7. Ефетов С.В., Романенко Н.Л. Возможности и результаты лечения рецидивов рака прямой кишки // Матер. научн.-практ. конф. «Эффективность комплексных методов диагностики и лечения опухолей». — Полтава, 1992. — С. 31–34.
8. Gerard J.P., Fric D. // Europ. J. Cancer. — 1995. — №5. — P. 152–153.

Г.Ю. Чорнай

Інститут онкології АМН України (Київ)

Методи корекції розрахунків поглинутої дози при плануванні променевої терапії для клінічних випадків негомogeneous середовища Methods of correction of absorbed dose calculation at radiation therapy planning for clinical cases of inhomogeneous medium

Сучасний процес планування променевої терапії (ПТ) еволюціонував так, що уможливив отримання всієї анатомічної інформації пацієнта у тривимірному об'ємі з різноманітних діагностичних джерел, включаючи зображення з комп'ютерного (КТ), магнітно-резонансного (МРТ) та фотонно-емісійного томографів (SPECT). На етапі планування ПТ ми маємо можливість точно визначити не тільки об'єм осередку опромінення, але й навколишніх нормальних тканин та критичних органів, виміряти з точністю до 1 мм лінійні розміри внутрішніх органів, отримати інформацію про електронну щільність різних органів і тканин, яку використовують у тривимірній планувальній системі для розрахунку поглинутих доз (ПД). В процесі планування ПТ ми зіткнулись зі складною проблемою обчислення доз у гетерогенному середовищі та в отриманні негомogeneous дозного розподілу, що часто виникає на межі тканин із різною щільністю. Це клінічні випадки пухлини грудної залози (розрахунки ПД в легенях), а також голови й шиї (кістки лицьового черепа). Без прецизійних розрахунків впливу джерел гетерогенності на потужність дози та дозовий розподіл при різних клінічних випадках у струменях фотонного випромінювання неможливо гарантувати точність розрахованої ПД з похиб-



Рис. 1 — Стандартні значення ОГ для деяких органів і тканин

кою в межах $\pm 5\%$, як того вимагають протоколи МАГАТЕ. Тому метою нашої роботи є оцінка точності розрахунків ПД у гетерогенному середовищі та впровадження корекційних коефіцієнтів на негомогенність у клінічну практику.

Вимірювання основних дозиметричних характеристик апарата для опромінювання проводилися в референтних умовах, що включають водний фантом із гомогенною щільністю, перпендикулярні до поверхні фантома струмені та плоску поверхню фантома. В клінічних умовах струмінь може падати під деяким кутом до поверхні тіла пацієнта, яка може бути складної форми, тобто іррегулярною. В цьому випадку стандартні дозні розподіли не можна використовувати для розрахунків ПД у тілі пацієнта без відповідної модифікації та корекції.

У деяких клінічних випадках нерівність контуру пацієнта можна коригувати за допомогою болусів або тканиноеквівалентних компенсаторів, але іноді потрібно визначити дійсний дозний розподіл шляхом прямих розрахунків.

У відділенні клінічної дозиметрії та комп'ютерного планування Інституту онкології АМН України була розроблена та налагоджена сучасна технологія опромінювання онкологічних хворих, етапами якої є:

- 1) топометрична підготовка хворих на комп'ютерному томографі Somatom CR (Siemens, Німеччина);
- 2) передача індивідуальної анатомічної інформації пацієнтів, отриманої на КТ, у комп'ютерну систему планування опромінювання Theraplan Plus, версія 3,5 (MDS Nordion, Канада);
- 3) тривимірне планування опромінювання хворих та розрахунок доз за допомогою Theraplan Plus.

Традиційно топометричну інформацію для планування ПТ представляють у вигляді одного або декількох поперечних перерізів тіла пацієнта та на цій основі відновлюють його тривимірну структуру. Після відповідної комп'ютерної обробки дана інформація трансформується в матрицю значень, які відповідають електронній щільності даного елемента зображення та називаються одиницями Гаунсфілда (Hounsfield). На рис. 1 наведено деякі стандартні значення одиниць Гаунсфілда (ОГ) для різних органів і тканин [1].

Комп'ютерний томограф — обладнання, яке до-

сить дорого коштує і не завжди наявне в кожній радіологічній клініці. Тому рутинно застосовують простіші методи й засоби отримання топометричної інформації — ікс-променевий симулятор та спеціальні механічні методи для визначення зовнішнього контуру пацієнта. Вони дозволяють описати контури інтересу з меншими витратами, але більшою похибкою.

Однією з проблем розрахунків ПД в клінічних умовах є те, що використання стандартних ізодозних кривих та таблиць розподілу ПД допускається лише при гомогенному середовищі однорідної щільності. При проходженні через біологічну тканину людини струмінь перетинає шари жирової, м'язової, легеневої тканин та повітря. Наявність цих джерел негомогенності, в залежності від товщини та щільності матеріалу, змінює дозний розподіл, а також якість радіаційного струменя.

На основі теоретичних даних та спрощених моделей взаємодії фотонів із речовиною нами були проведені розрахунки з метою оцінити вплив гетерогенності на точність розрахунку ПД при різних клінічних випадках.

Існує декілька методів корекції розрахунку ПД щодо негомогенності речовини. Наведені нижче результати частково були отримані в наших дослідженнях, частково це — реферативні дані, підтверджені експериментально за допомогою вимірювань у гетерогенному фантомі Алдерсена та пластиковому гетерогенному фантомі в струменях гальмівного випромінювання з енергією 6 та 23 MeV лінійного прискорювача Mevatron KD 2 і гамма-випромінювання радіоактивного джерела Co-60 апарата РОКУС-АМ.

Одним із найпростіших методів корекції розрахунків на негомогенне середовище є метод ефективного коефіцієнта ослаблення. Його можна розрахувати за формулою

$$C = \exp[\mu'(d-d')], \quad (1)$$

$$d' = \sum_i (\Delta d_i) \times \rho_i, \quad (2)$$

де μ' — «ефективний» коефіцієнт ослаблення, що отримується емпіричним шляхом і залежить від енергії фотонів. Його величини наведені в табл. 1 зі значеннями відстані джерело — поверхня (ВДП) опромінення для різних типів апаратів [2];

d — довжина, яку проходить струмінь у гомогенному середовищі до точки розрахунку;

d' — радіологічна товщина тканини до точки розрахунку.

Схематично геометричні умови для розрахунків наведені на рис. 2.

Таблиця 1 — Ефективні коефіцієнти ослаблення для фотонів різних енергій

Тип випромінювання	ВДП, см	Коефіцієнт ослаблення μ'
Ікс-випромінювання, шар половинного ослаблення = 2 мм Cu	50	0,105
Фотонне випромінювання ^{60}Co	80	0,05
Гальмівне випромінювання, 4 МеВ	100	0,04
Гальмівне випромінювання, 25 МеВ	100	0,04

Ми використовували також спрощений варіант цієї формули, де залишили тільки два перших члени розкладання в ряд

$$CF = 1,0 + \mu'(d-d'). \quad (3)$$

Очевидно, що даний метод корекції не враховує розмір поля опромінення, глибину гетерогенності, відстань від гетерогенності до точки розрахунку. Цей метод, як правило, дає завищене значення осередкової дози, особливо всередині шару гетерогенності та поза ним, що в наших розрахунках досягає похибки 10 % для полів опромінення площиною понад $25 \times 25 \text{ см}^2$.

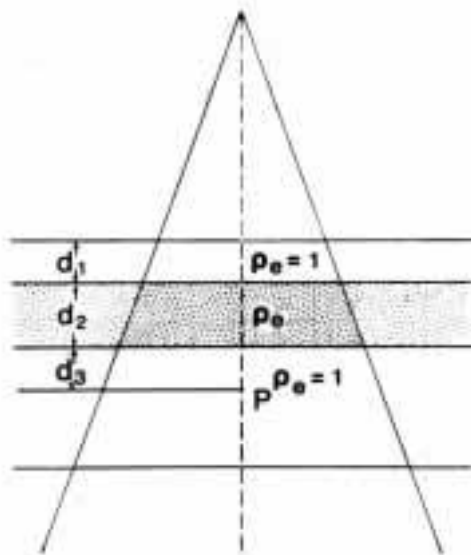


Рис. 2 — Схематична діаграма, яка враховує негомогенність водно-еквівалентного фантома з електронною щільністю ρ_e відносно води. Р — точка розрахунків

Для розрахунків ПД в гетерогенному середовищі також використовувався метод відношень тканина — повітря (ВТП). Корекційний коефіцієнт урахування гетерогенності за методом відношень тканина — повітря розраховується за формулою

$$CF = \frac{T(d', r_d)}{T(d, r_d)}, \quad (4)$$

де $T(d', r_d)$ та $T(d, r_d)$ — ВТП на глибинах d' і d відповідно, для квадратного радіаційного поля розміру r_d ;

r_d — розмір радіаційного поля на площині з точкою Р (див. рис. 2);

d' — еквівалентна глибина у воді, тобто $d' = d_1 + r_e d_2 + d_3$;

d — дійсна відстань до точки розрахунку Р від поверхні.

Недоліком цього методу є те, що він не враховує координату негомогенності відносно точки Р, тобто корекційний коефіцієнт не змінюється зі змінням d_3 , якщо d' і d залишаються постійними.

Для клінічних розрахунків використовують також метод знаходження ефективного ВТП або еквівалентної радіологічної товщини. Суть цього методу полягає в тому, що замість ВТП використовуються відсоткові глибинні дози. Нехай $P(d, r_d, F)$ — відсоткова доза в точці на глибині d при розмірі поля опромінення r_d , F — ВДП. Якщо використовувати даний метод корекції, доза в точці всередині гетерогенного середовища залежить тільки від радіологічної товщини тканини d' з корекцією на геометричне розходження струменя

$$CF = \frac{P(d', r_0, F)}{P(d, r_0, F)} \left(\frac{F + d'}{F + d} \right)^2. \quad (5)$$

При використанні цього методу передбачається, що масштабування розподілу дози вздовж центральної осі струменя виконується не тільки для первинного, але й для розсіяного випромінювання, що є не зовсім коректним. Середня похибка останніх двох методів розрахунків за літературними даними та результатами наших досліджень знаходиться в межах 3–6 % [12].

Наступним кроком у розвитку такого підходу є ступеневий метод ВТП (формула Бато).

Batho [3], а також Young та Gaylord [2] запропонували метод, в якому ВТП підносять до степеня. Це є найточнішим методом оцінки дози в гетерогенних середовищах. Формула Batho спочатку була виведена для дози в точці, що знаходиться поза гетерогенністю у вигляді плоско-паралельного шару, а потім узагальнена для точок всередині гетерогенності та багатьох шарів. Для випадку на рис. 2 корекційний коефіцієнт в точці Р розраховується за формулою

$$CF = \left[\frac{T(d_2 + d_3, r_d)}{T(d_3, r_d)} \right]^{\rho_e - 1}, \quad (6)$$

де ρ_e — електронна щільність (кількість електронів у см^3) гетерогенного середовища відносно щільності води. Як можна побачити з рівняння (6), корекційний коефіцієнт залежить від місця знаходження негомогенності відносно точки Р, але не відносно поверхні. Ця формула ґрунтується на теоретичному припущенні, що для нашого діапазону енергій фотонів

(1,25–23 MeV) переважним механізмом взаємодії фотонів із речовиною є Комптонівське розсіяння. Її не застосовують до точок, які знаходяться всередині гетерогенності або в шарах речовини, близьких до поверхні (build-up region). Експериментальну верифікацію моделі проводили для джерела гамма-випромінювання ^{60}Co та струменів гальмівного випромінювання 6 та 23 MeV [3].

У більш загальному вигляді степеневий метод Sontag та Cunningham [4]. Він дозволяє проводити розрахунки в точках, які знаходяться всередині негетерогенного шару та нижче нього, за формулою

$$CF = \frac{T(d_3, r_d)^{\rho_3 - \rho_2}}{T(d_2 + d_3, r_d)^{\rho_3 - \rho_2}}, \quad (7)$$

де d_3 — глибина точки P в матеріалі; r_d — щільність матеріалу, що оточує негетерогенність; ρ_3 — щільність матеріалу, в якому знаходиться точка P ; $(d_2 + d_3)$ — глибина шару, що лежить нижче першого шару негетерогенної речовини (див. рис. 2).

Також зручним у використанні для коригування ізодозних карт за наявності негетерогенностей в об'ємі опромінення є метод зсуву ізодоз, описаний Greene та Stewart, а також Sundblom [1]. Ізодозні криві в шарах тканин, розташованих за негетерогенними шарами, зсуваються на фактор p . Його помножують на товщину негетерогенності, виміряну вздовж лінії, паралельної центральній осі струменя та яка проходить через точку інтересу P . Зсув відбувається в напрямку «до шкіри» у випадку негетерогенності кісткової тканини або «від шкіри», якщо негетерогенність — легені або повітряні порожнини. В табл. 2 наведені експериментально визначені значення p , які можна використовувати для гамма-випромінювання ^{60}Co та гальмівного випромінювання 6 MeV. Також ми дослідили зазначений фактор для енергій 23 MeV. Для фотонів з енергією 23 MeV ці дані завищені на 8%. У нашій роботі теж була досліджена залежність фактора зсуву ізодоз від розмірів радіаційного поля. Для гамма-випромінювання ^{60}Co та гальмівного випромінювання енергій 6 та 23 MeV лінійного прискорювача Mevatron KD 2 та квадратних радіаційних полів у діапазоні від $5 \times 5 \text{ cm}^2$ до $20 \times 20 \text{ cm}^2$ такої залежності не виявлено.

Таблиця 2 — Фактор зсуву ізодоз для різних середовищ

Негетерогенність	Фактор зсуву p
Повітряна порожнина	-0,6
Легені	-0,4
Трубчаста кістка	0,5
Губчаста кістка	0,25

Отримані коефіцієнти гетерогенності для тканин різної щільності (легені, кістки) з урахуванням енергії гальмівного випромінювання 6 та 23 MeV дозволили розраховувати ПД в патологічному осередку та критичних органах з похибкою в межах $\pm 5\%$ та для гетерогенного середовища $\pm 8\%$, що має принципове значення для обчислення дози та дозного

розподілу при опромінюванні хворих на рак грудної залози, голови та шиї, легень тощо.

Розглянуті методи корекції наявності гетерогенностей у середовищі є одновимірними і тому мають обмежене застосування. Корекційні фактори розраховують з огляду на масу й щільність речовини та застосовують тільки вздовж струменя, незважаючи на поширення негетерогенності в інших напрямках. Подальші дослідження даної проблеми здійснюватимуться з використанням нового покоління алгоритмів тривимірних планувальних систем, які враховують об'єм опромінення в тривимірному просторі та особливості руху електронів у гетерогенному середовищі.

Література

1. Jacob Van Dyk. *The Modern Technology of Radiation Oncology*. — Medical Physics Publishing, 1999.
2. Faiz M. Khan. *The Physics of Radiation Therapy, Second Ed.* — Lippincott Williams & Wilkins, 1994. — P. 291–307.
3. Batho H.F. *Lung corrections in cobalt 60 beam therapy* // *J. Can. Assn. Radiol.* — 1964. — № 15. — P. 79.
4. Johns H.E., Cunningham J.R. *The Physics of Radiology*. — 1983.

Ю.Л. Шальков, М.Ю. Шалькова

Харківська медична академія післядипломної освіти,

Харківський обласний клінічний онкологічний диспансер

До оцінки ефективності променевого компонента при лікуванні раку шийки матки

On evaluation of radiation efficacy at cervical cancer treatment

Масовість захворювання на рак шийки матки (РШМ), а також безпосередні результати лікування зумовлюють науковий і практичний інтерес до цієї проблеми. Він пов'язаний ще й з тією обставиною, що попри численні дослідження спостерігається мало відчутних позитивних зрушень.

Констатована «неадекватність» наукових досліджень пояснюється багатьма складовими, з яких головними можна вважати недостатньо адекватне формування досліджуваних груп, малий обсяг вибірки, однак найістотнішою причиною некоректних висновків є відсутність статистичної обробки даних або її некоректність.

Досі залишаються відкритими і навіть спірними чимало питань вибору оптимальних способів лікування РШМ. Однак у багатьох випадках оцінка результатів стосується лише окремих їх ланок, радше кінцевих результатів, і водночас ці ланки не завжди є достатньо значимими, аби відбивати об'єктивну картину.

Ми поставили собі за мету вивчити і вірогідно оцінити переваги та недоліки променевого чинника при комбінованому лікуванні РШМ.

Дослідження, проведене на 151 спостереженні хворих, що лікувалися з приводу верифікованого РШМ, було рандомізованим і охоплювало клінічні спостереження, отримані в ХОКОД та ІМР ім. С.П. Гри-

гор'єва АМН України. Середній вік пацієнтів становив 52,5 року, за стадією захворювання вони розподілялися так: I стадія (T1N0M0) — 35 (23,2 ± 3,4 %), II (T2N0M0) — 73 (48,3 ± 4 %), III (T3N0M0) — 43 (28,5 ± 3,6 %) хворих.

За морфологічною будовою переважали: плоскоклітинний рак — 83,0 ± 3,3 %; залозистий — 14,0 ± 3,1 %; мішана форма — 3,0 ± 1,5 %.

Хірургічний метод лікування застосовано в 13 осіб із I стадією захворювання (8,6 ± 2,2 %), метод поєднаного променевого лікування — в 103 (68,2 ± 3,8 %). У 35 (23,2 ± 3,4 %) хворих із III стадією застосовували комбінований метод лікування у вигляді променевої терапії.

Використовували звичайні клініко-лабораторні методи дослідження, що дають можливість отримати інформацію щодо структури пухлини, стадії захворювання тощо. Принциповим положенням став додатковий поділ спостережень на дві групи: із сприятливими результатами (спостереження щонайменше 3,5–4 р.) та з рецидивами і пролонгацією РШМ (47 хворих), що виникли найближчим часом (1–1,5 р.) після лікування. Особливість методологічного дослідження полягала в порівняльній оцінці факторів, які сприяють виникненню захворювання. З цієї метою використовували статистичні методи дослідження у формі оцінки вірогідності й відмінності в групах, за критерієм t Стьюдента і критерієм « χ^2 ». Кількісні значення фактора рецидиву обчислювали методом Неймана—Пірсона.

Як було зазначено, цілеспрямовано оцінювали значення променевого компонента у виникненні рецидиву і пролонгації захворювання. Методи лікування, застосовувані з огляду на стадію захворювання, наведені в табл. 1.

Таблиця 1 — Поділ спостережень з урахуванням методики лікування

Метод лікування	Разом (n = 150)	Поділ хворих
Хірургічний	13 (8,61 ± 2,28 %)	I ст. — 13
		II ст. — 0
		III ст. — 0
Поєднано-променевий	103 (68,21 ± 3,79 %)	I ст. — 6
		II ст. — 57
		III ст. — 40
Комбінований	35 (23,18 ± 3,43 %)	I ст. — 16
		II ст. — 16
		III ст. — 3

Як видно з табл. 1, лише при I ст. захворювання було використано хірургічний метод як самостійний. Поєднано-променевим методом було проліковано 6 хворих із I ст., 57 — з II, 40 — з III, комбінованим методом — 16, 16 і 3 відповідно. Рецидиви чи пролонгацію процесу виявлено в 5 (10,64 ± 4,50 %) хворих на РШМ I ст., 24 (51,06 ± 7,29 %) — II та в 18 (38,30 ± 7,09 %) — III відповідно.

Вірогідно частіше ($p < 0,05$) рецидиви виникали у хворих із II і III ст. захворювання, ніж в осіб з I ст.: $t = 2,88$ при I ст., $t = 0,44$ при II та $t = 1,73$ при III ст.

Ефективність методів лікування РШМ оцінено з огляду на частоту рецидивів захворювання та їх розподіл (табл. 2).

Таблиця 2 — Розподіл хворих з огляду на рецидиви РШМ

Метод лікування	Сприятливий результат (n = 104)	Хворі з рецидивами (n = 47)	Питома вага прогностичного коефіцієнта J
Хірургічний	11	2	+0,910
Поєднано-променевий	67	36	-0,173
Комбінований	35	9	+0,275

Судячи з прогностичного коефіцієнта, при поєднано-променевому впливі в кожній наступній стадії спостерігалось збільшення негативного значення коефіцієнта, відповідно $J = + 8,17$ у I ст.; $J = - 1,02$ у II та $J = - 3,88$ — у III ст.

У хворих, які отримали комбіноване лікування, що складалося з оперативного і променевого, значення прогностичного коефіцієнта J становило +11,54; +0,057; -14,8 у I, II, III стадіях відповідно.

В цілому величина цього коефіцієнта в світлі розвитку наступного рецидиву хвороби при використанні тільки ПТ дорівнювала -1,73 незалежно від стадії процесу. При комбінованому лікуванні $J = +2,75$.

Отримані дані свідчать про сприятливий вплив комбінованого лікування (оперативне + променеве) на ефективність терапії РШМ.

А.Ю. Шалькова

Харківська медична академія післядипломної освіти

Фактор променевого впливу в світлі рецидивів і пролонгації раку грудної залози

Radiation exposure factor and breast cancer relapses and prolongation

Ми провели ретроспективне дослідження з метою виявлення оптимальної схеми променевої терапії (ПТ) для лікування хворих на рак грудної залози (РГЗ) з урахуванням стадії захворювання. Аналізу були піддані результати спостережень 158 хворих, пролікованих з приводу РГЗ у Харківському обласному клінічному онкологічному диспансері (ХОКОД) комбінованим чи комплексним методом.

Обробку даних проводили з використанням статистичного критерію Стьюдента та за допомогою рангового методу Неймана — Пірсона (J). Хворих поділили на дві групи: 1-шу — 71 пацієнт із сприятливим перебігом і 2-гу — 87 осіб із виникненням згодом рецидивів і пролонгацією процесу. Пацієнти 1-ї групи як комбіноване чи комплексне лікування отримували ПТ перед- і післяопераційним курсом, хворі 2-ї — гамма-терапію за радикальною програмою як попередника оперативному втручання.

Перед- і післяопераційний курс ПТ при I ст. РГЗ отримали 5 хворих із сприятливим перебігом захворювання (10,9 ± 4,6 %) і 1 — з рецидивами (1,9 ± 1,8 %), $0,1 > p > 0,05$, різниця наближена до вірогідності, $t = 1,81$.



Рис. 1 — Значення фактора J з огляду на стадію захворювання

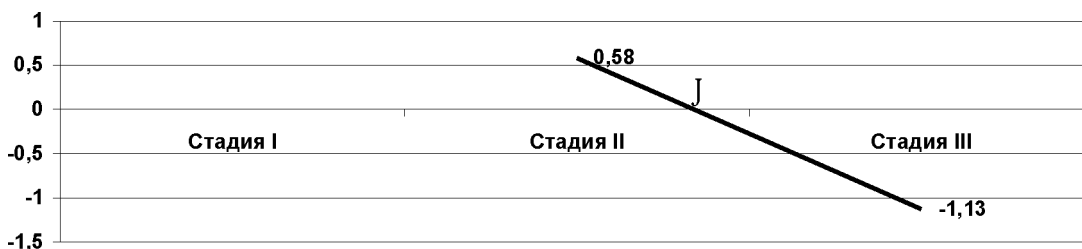


Рис. 2 — Зниження ролі променевого лікування в міру обтяження хвороби

Хворі з II ст. (IIA і IIB) з групи зі сприятливим перебігом склали 36 із 46 ($78,3 \pm 6,1\%$) та 30 з 53 ($56,6 \pm 6,8\%$) — з несприятливим перебігом, $t = 2,37$, $\rho < 0,02$.

У пацієнтів із III ст. (IIIA і IIIB) перед- і післяопераційний курс ПТT проведено лише в $10,8 \pm 4,6\%$ випадків у групі хворих з безрецидивним перебігом РГЗ і в $41,5 \pm 6,8\%$ — у групі з подальшим виникненням метастазів. Таким чином, вірогідно частіше ($\rho < 0,001$) застосовували курс перед- і післяопераційної дистанційної гамма-терапії в осіб із несприятливим перебігом захворювання.

Певне, було б неправильно робити висновок про малу ефективність лікування з використанням перед- і післяопераційного курсів, оскільки кількість хворих із IIIA і IIIB ст. вірогідно більша серед пацієнтів з рецидивами і пролонгацією процесу (табл. 1), що відображено на рис. 1.

Таблиця 1 — Передопераційний і післяопераційний курси лікування

Група зі стадією	Без Rec і Mts, n = 46		Із Rec і Mts, n = 53		t
	абс.	%	абс.	%	
I	5	$10,87 \pm 4,59$	1	$1,89 \pm 1,87$	1,81
IIA–B	36	$78,26 \pm 6,08$	30	$56,60 \pm 6,81$	2,37
IIIA–B	5	$10,87 \pm 4,59$	22	$41,51 \pm 6,77$	-3,75

Результати лікування 2-ї групи хворих, які отримали радикальний курс ПТ, СОД = 40–60 Гр, виглядали таким чином: сприятливий перебіг — 25 випадків, несприятливий — 34. Фактів метастазування при I ст. ми не спостерігали.

Хворі із II ст. (IIA і IIB) розподілилися таким чином: у $68 \pm 9,3\%$ випадків — безрецидивний перебіг, $38,2 \pm 8,3\%$ — явища пролонгації процесу, дані високовірогідні ($\rho < 0,02$, $t = 2,38$). Однак

якщо розглядати спостереження хворих із II ст., як окремої групи, то виявляється, що на 30 випадків ($56,6\%$) результати лікування були сприятливими в 17 хворих, тоді як рецидиви і пролонгація процесу мали місце в 13 ($43,4\%$). Результати виявилися невірогідними ($\rho < 0,05$, $t = 1,46$).

Дані наших досліджень дають підставу вважати, що курс дистанційної гамма-терапії за радикальною програмою не справив достатньо сприятливого впливу на перебіг III ст. захворювання. В 26 хворих виявлено IIIA і IIIB ст. При цьому частість сприятливих результатів лікування виявилася втричі меншою, ніж несприятливих — 5 ($20,0 \pm 8,0\%$) і 21 ($61,8 \pm 8,3\%$) випадок відповідно.

Аналізуючи отримані результати відносно прогностичного коефіцієнта, ми виявили, що роль перед- та післяопераційного курсів опромінювання, як і радикальна програма, має позитивне значення $J_{«+»}$ у IIA і IIB ст. — $J = 0,32$ та $J = 0,58$. У хворих із IIIA і IIIB ст. ефект відсутній, $J = -1,13$ — у тих, хто отримав терапію за радикальною програмою (табл. 2).

Таблиця 2 — Радикальний курс гамма-терапії, СОД 40–60 Гр

Група зі стадією	Без Rec і Mts, n = 25		Із Rec і Mts, n = 34		t
	абс.	%	абс.	%	
I	3	$12,00 \pm 6,50$	—	—	1,85
IIA–B	17	$68,00 \pm 9,53$	13	$38,24 \pm 8,33$	2,38
IIIA–B	5	$20,00 \pm 8,00$	21	$61,76 \pm 8,33$	3,62

Таким чином, отримані дані щодо впливу чинників ПТ виявили його зменшення в міру збільшення стадії захворювання, про що наочно свідчать і зміни параметра J (рис. 2).