

Науково-практична конференція УТТРО

«Актуальні питання променевої терапії»

11–12 червня 2007 року,

Харків

USTRO Scientific Practical Conference

Urgent issues of radiation therapy

11–12 June 2007,

Kharkiv

Матеріали конференції
Proceedings of the Conference

Показчик авторів публікацій конференції

- Акинфеев В.В. 141
Артемова Н.А. 113, 150
Астафьев Д.Н. 124
Бакай Т.С. 193
Барановська Л.М. 115, 162, 164
Бахталовський В.В. 120
Башеева Л.А. 121, 144, 182
Білінський Б.Т. 196
Білогурова Л.В. 186
Білозор Н.В. 120
Бломквист Н.В. 128
Боднар М.Р. 196
Болдирева В.А. 120
Бондар Г.В. 121
Важенин А.В. 124, 128
Важенина Д.А. 128
Ваккер А.В. 131
Валевахіна Т.М. 173, 175
Васильченко Т.О. 133
Винник Ю.А. 147
Височина І.Ф. 208
Вівчаренко Ю.К. 134
Володько Н.А. 189
Гайсенюк Л.О. 135
Гацкевич Г.В. 137, 202
Гертман В.З. 186
Гореліна Г.Л. 164
Головчак В.П. 189
Горовенко Р.Е. 121, 144
Гріневич Ю.А. 115
Грищенко Т.П. 179, 201
Доксов Д.В. 128
Доможирова А.С. 128
Дорош Д.Д. 141
Дударев В.С. 141
Дукач В.А. 196
Думанський Ю.В. 121, 144
Дьоміна Е.А. 139, 155
Дюльгер Л.Б. 120
Єрмілова С.Ю. 205, 178
Єфимова Г.С. 147
Жаврид Э.А. 150
Жарков В.В. 141
Забобоніна Л.В. 186, 193
Залуцкий И.В. 150, 153
Зубарева Н.А. 189
Іванкова В.С. 115, 139, 155, 159, 162, 164
Івчук В.П. 175
Кандакова Е.Ю. 124
Кандыбович Д.С. 137
Карман А.В. 141
Карпушина Т.В. 182
Кашмар К.М. 120
Ковальський О.В. 177
Козаренко Т.М. 139, 155
Колесова А.І. 121, 144
Комендант В.В. 182
Конанихін В.І. 133
Корчинський О.Г. 177
Косенко И.А. 169, 171
Костінський І.Ю. 134
Котилевська В.І. 208
Кохнюк В.Т. 141
Кротченко Н.В. 120
Кругова І.М. 199, 211
Крутилина Н.И. 150, 153
Куква Н.Г. 184, 185
Кулініч Г.В. 135, 192, 201, 210
Курило Г.О. 159
Лазар Д.А. 173
Ланько Л.Г. 135
Левит В.А. 128
Левицька Н.М. 189
Лимар Л.О. 167
Литвинова Т.М. 169
Лісовська Н.Ю. 182
Лопухіна В.І. 120
Матилевич О.П. 171
Машевський А.А. 141, 150, 153,
Меркулова О.М. 120
Мечев Д.С. 175
Минайло И.И. 113, 150, 153, 175
Михайлов С.В. 205
Мітряєва Н.А. 193
Міхановський О.А. 211
Мокичев Г.В. 124
Москвичева М.Г. 128
Мунасіпов З.З. 124
Насонова А.М. 179
Нечипорук Т.С. 177
Нильсен Н.Т. 205
Олійниченко Г.П. 173
Орехов В.Ф. 141
Остап'як І.М. 134
Отрощенко І.П. 159
Петрова Н.Н. 144
Петрончак О.А. 189
Плаксін С.А. 178
Пономарьов І.М. 201
Пономарьова А.В. 182
Поповіч А.Ю. 160
Привалов А.В. 128
Протасевич В.М. 177
Пушкар С.М. 186
Радзішевська Є.Б. 179
Ратникова І.Т. 120
Ребеко И.В. 141
Романчук В.Р. 134
Русанова Л.Л. 133
Рыкованов Г.Н. 124
Свинаренко А.В. 179, 201
Семікоз Н.Г. 121, 144, 182, 184, 185, 202
Сергієнко Н.С. 208
Серьогіна Н.М. 208
Синайко В.В. 150
Сироватський В.Н. 205
Сімонова Л.І. 186
Скрипник Л.Д. 211, 199
Слобина Е.Л. 150
Слободянюк О.В. 199, 211
Соколовська М.В. 175
Соломахіна І.В. 182
Соломко Б.І. 189
Старенький В.П. 135, 192, 193, 201, 210, 211
Степанова А.И. 124
Стернюк Ю.М. 196
Столярова О.Ю. 184
Сулова В.А. 171
Сухін В.С. 199
Сухіна О.М. 179, 193, 201
Сухова О.Г. 121
Таран О.А. 120
Тараненко М.Л. 178, 184, 185, 205
Тарасова О.М. 193
Таргонская Г.К. 169
Тарутин И.Г. 137, 202
Теряник В.Г. 178, 205
Тешнер С.М. 120
Тихоліз І.С. 192
Тригубчак Д.І. 184
Тюменцева Ю.В. 178
Удатова Т.В. 159
Уразов Ф.Л. 147
Фефелова В.П. 185
Фефелова І.І. 160, 205
Філіппова С.М. 207
Фокин А.А. 128
Фурманчук Л.А. 169, 171
Храновська Н.М. 115, 162
Хруленко Т.В. 162, 164
Хруленко Л.Т. 164
Чеботарьова Т.І. 173
Чибісов Л.П. 208
Чорнобай А.В. 210
Шевченко Г.М. 159, 162, 164
Шевченко В.Н. 128
Шепіль З.В. 120
Шлопов В.Г. 144
Шумило А.О. 144
Шустов І.Б. 193
Якімова Т.П. 211
Ярова О.П. 133

Н.А. Артемова, И.И. Минайло

ГУ «НИИ онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова»,
Минск, Республика Беларусь

Клинические аспекты программы гарантии качества лучевой терапии **Clinical aspects of the program of radiotherapy quality assurance**

Гарантия качества в лучевой терапии — это комплексная программа соблюдения физико-технических, дозиметрических, клинических, кадровых и организационных мероприятий с учетом индивидуальных особенностей организма больного. Она охватывает всю деятельность в радиотерапевтическом учреждении от момента поступления пациента до выписки и дальнейшего наблюдения с целью повышения эффективности лечения и уменьшения числа постлучевых осложнений.

В последние годы большое внимание уделяется необходимости радиационной защиты пациентов при медицинском облучении [1–4].

Проблемы ограничения медицинского облучения населения при лучевой терапии (ЛТ) решаются путем разработки и совершенствования процессов выполнения каждого из звеньев комплекса процедур, включенных в технологию облучения и обеспечивающих максимальную концентрацию дозы в зоне опухолевого роста при минимальной нагрузке на нормальные ткани. Такой подход полностью соответствует, согласно определению ВОЗ, обеспечению гарантии качества лучевой терапии (ГКЛТ).

Система ГКЛТ охватывает весь процесс ЛТ больных, включая контроль качества оборудования, контроль качества отпуска дозы пациентам, контроль процесса сопровождения пациента через отделение ЛТ, а также обеспечение специалистов, участвующих в процессе ЛТ, руководящими правилами по ее практической реализации и определение критериев качества по доставке дозы с точки зрения высоких технических требований для такого лечения [5].

В ГУ «НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» на основе анализа существующих протоколов и рекомендаций международных организаций, а также с учетом белорусских нормативных документов и собственного клинического опыта, разработана программа ГКЛТ.

Программа состоит из 3 частей: административная часть, физико-техническая и клиническая.

I. Административная часть программы ГКЛТ:

получение лицензий;
получение свидетельства о регистрации оборудования;

утвержденные штаты клинического и технического персонала. Распределение их в системе ГКЛТ;

обязанности работающего клинического и технического персонала. Должностные инструкции;

повышение квалификации персонала. Учебные программы для клинического, технического и среднего персонала;

порядок подачи заявок на ремонт имеющегося и закупку нового оборудования для ЛТ;

разработка программы внутриотделенческой учебы; организация научных производственных совещаний.

Ведение протоколов;

подготовка отчетов по функционированию системы ГКЛТ;

разработка планов совершенствования системы ГКЛТ;

согласование графиков отпусков, отсутствия на работе в связи с учебной и т.д.

II. Физико-техническая часть программы ГКЛТ:

контроль качества оборудования для ЛТ;

техническое обслуживание оборудования для ЛТ;

дозиметрическая калибровка аппаратов ЛТ;

клиническая дозиметрия в системе ГКЛТ;

планирование ЛТ с помощью компьютерных систем планирования облучения;

освоение новой техники;

мероприятия по предупреждению аварий и их ликвидации;

радиационная безопасность в системе ГКЛТ.

III. Клиническая часть программы ГКЛТ:

вступительные процедуры;

верификация планов лечения;

утверждение плана лечения;

реализация облучения;

контроль расчета мониторных единиц;

периодический контроль внутренней реализации облучения;

подведение итогов лечения;

оценка реализации облучения.

Клинический аспект обеспечения качества ЛТ, по определению ВОЗ, — это все те процедуры, которые обеспечивают последовательность выполнения медицинских назначений и безопасное их проведение. Это касается дозы, подводимой к объему облучения (мишени), сведению к минимуму дозы облучения нормальной ткани, минимального облучения персонала и адекватного наблюдения за больным с целью определения конечного результата лечения.

После установления диагноза больного и принятия решения о проведении ЛТ выбирается вариант ЛТ, наиболее приемлемый для данного заболевания с учетом особенностей конкретного пациента. В результате проведенных исследований нами разработаны методики лечения опухолей различных локализаций, позволяющие повысить эффективность лечения и снизить лучевые нагрузки на здоровые ткани. Они вошли в «Протоколы диагностики и лечения злокачественных новообразований» и утверждены приказами Министерства здравоохранения для использования в онкологических учреждениях Республики

Беларусь [6, 7]. Это соответствует международным требованиям о том, что лечение должно проводиться по утвержденным стандартам.

После выбора методики лечения выполняют предлучевую подготовку, которая является одним из наиболее важных этапов ЛТ, так как ошибка, допущенная при подготовке к облучению, ведет к систематическому отклонению, повторяемому при каждом сеансе лечения.

1. Вступительные процедуры

а) первичная (вступительная) симуляция — включает укладку пациента на столе симулятора в лечебной позиции и нанесение референтной точки, верхней и нижней границ объема, в пределах которого будет выполняться КТ, первичных лазеров, позволяющих воспроизвести положение пациента. Если укладка пациента требует применения индивидуального матраса, он должен быть изготовлен во время первичной симуляции. Если же требуется индивидуальная маска, то во время первичной симуляции следует подобрать нужный подголовник, а маску делать перед КТ исследованием, отмечая на ней референтную точку и объем сканирования;

б) КТ в лечебной позиции — выполняется в объеме, обозначенном при первичной симуляции + минимум 2 см выше и ниже. Один из сканов должен быть с референтной точкой. Положение пациента такое же, как и при первичной симуляции. Сканы должны быть выполнены с промежутком не более 1 см, часто для лучшей визуализации малых структур показано выполнение большего числа сканов (с меньшим промежутком);

в) планирование лечения в 3-D — его основой являются поперечные КТ сканы. На всех сканах врач обрисовывает объемы облучения в соответствии с ICRU Report № 50 и № 62, а также критические органы и отмечает для них лимит дозы. В идеальном варианте объем, подвергаемый лечебному воздействию, должен быть максимально близок к планируемому, однако большее или меньшее совпадение этих объемов зависит от анатомической локализации, качества излучения и используемой техники. Появившееся в последние годы современное радиотерапевтическое оборудование позволяет реализовать эту задачу на практике. Использование трехмерного планирования (3D), позволяющего перейти от применяемых ранее расчетов распределения доз по одноплоскостным сечениям-срезам тела на уровне середины мишени к объемному планированию, дает возможность создать необходимые распределения дозы по всему объему мишени с максимумом в зоне опухоли и снизить до минимума дозовые нагрузки в зоне окружающих нормальных тканей. В рамках программы разработана методика и утверждена инструкция «Предлучевая подготовка с использованием объемного планирования» [8].

Подготовка планов лечения включает: расчет изодоз в объеме РTV;

подготовку протоколов лечения для всех этапов; подготовку презентации BEV для планируемых полей;

расчет DVH для всех объемов;

подготовку протоколов индивидуальных блоков для всех этапов лечения.

Конечный результат можно оценивать путем сравнения получающегося распределения дозы с формой планируемого объема мишени и критических органов. Дополнительным средством оценки качества плана облучения является использование гистограмм доза-объем. Гистограмма доза-объем представляет собой график зависимости объема, получающего определенную дозу, от дозы. Для идеального распределения дозы по отношению к планируемому объему мишени гистограмма доза-объем имеет форму прямоугольника. Конкурирующие трехмерные планы можно сравнить друг с другом, сравнивая рассчитанные для них гистограммы доза-объем и принимая во внимание их отличие от гистограммы идеальной формы.

2. Верификация планов лечения — основой является выполнение окончательной симуляции, которая включает:

укладку пациента на столе симулятора в позиции, определенной при первичной симуляции;

симуляцию полей первого этапа в соответствии с процедурой;

сравнение рентгеновских симуляционных снимков с видом BEV, приготовленных для всех полей;

оценку соответствия выполненным блокам с презентацией BEV;

выполнение разметки середины поля и лазеров или других точек, позволяющих точно воспроизводить укладку пациента;

выполнение рентгеновских снимков всех лечебных полей и печать протоколов симуляции;

заполнение карты ЛТ и назначение выполнения портальных снимков;

заполнение протокола дозиметрии in vivo.

3. Утверждение плана лечения — обязательное условие для начала ЛТ осуществляемое после:

правильного заполнения карты облучения с подробным указанием всех этапов облучения;

оценки правильности выбора техники лечения для данного клинического случая;

полного предоставления документации о проведении первичной симуляции, планировании лечения, записей в протоколе клинического аудита.

Помимо этого, перед акцептацией необходимо проверить соответствие описания полей с протоколами с планирующей системы, заполнение протоколов дозиметрии in vivo.

4. Реализация облучения

Выполнение портальных снимков и проведение оценки их соответствия лечебным полям выполняется перед первой и последующими фракциями облучения. В случае несоответствия портальных снимков лечебным полям, врач принимает определенные дей-

ствия для коррекции, что отражается в протоколе клинического аудита.

Во время первой фракции каждого этапа физик выполняет измерения *in vivo* каждого поля и оценивает соответствие измерений с дозой, запланированной компьютерной системой планирования. Измеренная доза считается допустимой, если она находится в пределах $\pm 5\%$ планированной дозы. В случае если этот предел превышен, выполняются корректирующие действия после анализа возможных причин ошибки.

5. Контроль расчета мониторных единиц.

Рассчитанные и вписанные в карту лучевой терапии мониторные единицы должны быть проверены другим физиком. Факт проверки должен быть подтвержден подписью в карте облучения.

6. Периодический контроль внутренней реализации облучения:

контроль правильности расчета суммарных доз, полученных пациентом, с каждого поля облучения;
контроль соответствия записей в карте облучения с планируемым;

контроль описания способа укладки пациентов и способов центрации полей облучения.

7. Подведение итогов лечения.

После завершения облучения лечащий врач заполняет графу «подведение итогов лечения» в карте облучения и вписывает отпущенные дозы на все объемы облучения. Правильность записей контролируется главным инженером-физиком или другим физиком, имеющим на это право.

8. Оценка реализации облучения:

оценка соответствия реализованного плана лечения с запланированным;

оценка соответствия запланированных и реализованных разовых очаговых доз, записанных в протоколах дозиметрии *in vivo*;

оценка полноты необходимой документации.

Оценка соответствия реализованного плана лечения с запланированным подтверждается подписью врача отделения лучевой терапии и заведующего отделом физики в протоколе клинического аудита.

В последующем за больным наблюдают с целью оценки эффективности лечения и выявления, при необходимости, причины его неэффективности и возникновения лучевых осложнений. Проведенный анализ полученных данных позволяет внести необходимые коррективы в технологию лучевого лечения.

Согласно заключению экспертов ВОЗ, успех ЛТ примерно на 50 % зависит от радиочувствительности опухоли, на 25 % — от аппаратного оснащения и на 25 % — от выбора рационального плана лечения и точности его воспроизведения от сеанса к сеансу облучения [9]. Таким образом, контроль качества всех этапов лучевого лечения обеспечит гарантию высокого качества ее проведения.

Литература

1. О радиационной безопасности населения: Закон Респ. Беларусь от 5 янв. 1998 г. №122-З.

2. Нормы радиационной безопасности НРБ-2000 / ГН 2.6.1.8 — 127 — 2000. Мин. здравоохранения Респ. Беларусь — Минск, 2000.

3. Нормы Радиационной безопасности НРБ-99 / СП 2.6.1.758-99. Мин. здравоохранения Рос. Федерации — М., 1999.

4. International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for Safety of Radiation Sources / IAEA, 1996, Safety Series №115.

5. Potters L. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2004. — Vol. 60, № 4. — P. 1026-1032.

6. Протоколы диагностики и лечения злокачественных новообразований / Под ред. И.В. Залуцкого // Приказ Мин. здравоохранения Респ. Беларусь №76 А от 12 февраля 2004 г. — Минск, 2004. — 371 с.

7. Алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями / Под ред. И.В. Залуцкого, Э.А. Жаврида // Приказ Мин. здравоохранения Респ. Беларусь №80 от 9 февраля 2007 г. — Минск, 2007. — 509 с.

8. Предлучевая подготовка с использованием объемного планирования: Инструкция по применению / Н.А. Артемова и др. — Минск, 2005. — 13 с.

9. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. // Рос. онкол. журн. — 2000. — № 1. — С. 48-55.

Л.М. Барановська, Н.М. Храновська,
Ю.Я. Гриневиц, В.С. Іванкова

ДУ «Інститут онкології АМН України»,
Київ

Вплив комплексу мікроелементів на імунну систему хворих на рак грудної залози

при хемопроменевому лікуванні

Influence of microelement complex on the immune system of the patients with breast cancer at chemoradiation therapy

Упродовж останніх десяти років при лікуванні онкологічних хворих характерним є застосування методик хемопроменевої терапії (ХПТ), основаних на радіосенсибілізуючому ефекті цитостатичних препаратів [1]. Разом з тим, використання хемопрепаратів як радіомодифікаторів при ХПТ поєднується з високим ризиком виникнення токсичних ускладнень III–IV ступенів, насамперед, з боку крові й шкіри [2]. Крім того, проведення цитостатичної терапії, зокрема ХПТ хворих на рак грудної залози (РГЗ), негативно впливає на імунну систему [3].

Зважаючи на дані багатьох дослідників про радіосенсибілізуючу дію деяких мікроелементів (сполуки дисплатини, комплекси кобальту (III), міді (II)) [4–6], цікавим є вивчення радіомодифікуючих властивостей комплексу мікроелементів (КМ) — препарату «Краплі Береш Плюс®» при променевому лікуванні хворих на РГЗ. Склад препарату представлений у табл. 1.

За даними літератури, імунна система як багатокomпонентна й багаторівнева структура з динамічною популяцією клітин найбільш чутлива до впливу дисбалансу мікроелементів і різних екотоксинів (ксенобіотики, алергени та ін.). Відхилення вмісту макро-

мікроелементів, дисбаланс металолігандного гомеостазу, зумовлене аліментарними, екологічними факторами або хворобами, суттєво погіршують стан організму і є причиною розвитку метаболічних розладів та істотного порушення імунної відповіді, що супроводжується зниженням резистентності організму [7, 8]. Наслідком цього може бути розвиток ендокринопатій, запальних, аутоімунних і неопластичних процесів. Тому цілеспрямована корекція мікроелементного статусу повинна бути частиною екстраімунної корекції зазначених патологій [9, 10].

У роботі Ю.Я. Гріневича зі співавт. (1995) показано, що даний КМ має імуностимулюючу дію, в механізмі якої важлива роль належить реабілітації ендокринної функції тимуса — центрального органа імунної системи [11]. Це дозволяє коригувати Zn- залежні T- імунodefіцити, які часто спостерігаються при фіброаденоматозі й РГЗ (рівень тимусного гуморального фактора знижений у 1,5—3 рази порівняно з нормою), а також при інших локалізаціях злоякісних новоутворень [10]. Крім того, згідно з даними Ю.Я. Гріневича зі співавт. (1995), порушення ендокринної функції тимуса у хворих на РГЗ збільшуються внаслідок проведення протипухлинної терапії, а у роботі А.М. Романюк зі співавт. (2006) показано, що при злоякісних пухлинах грудної залози знижується концентрація цинку і міді в тканині грудної залози [11, 12]. Це є об'єктивним критерієм призначення таким хворим препаратів, що відновлюють функцію тимуса і залежні від нього імунні процеси, а також узагалі імунну систему [10, 13]. Зважаючи на результати цих досліджень, а також дані, що мікроелементи у фізіологічних концентраціях здатні активувати різні метаболічні реакції й проліферативний потенціал клітин [10, 11], призначення КМ, який міститься у препараті «Краплі Береш Плюс®», хворим на злоякісні новоутворення найбільш доцільне під час проведення цитостатичного лікування для підвищення радіочутливості клітин пухлини і протипухлинної резистентності організму.

Метою дослідження є вивчення впливу КМ на імунологічні показники хворих на РГЗ під час проведення хемопроменевої терапії.

Об'єктом досліджень були 25 хворих на місцевопоширені форми РГЗ ІІБ — ІІІБ стадією поширеності пухлинного процесу, які отримували ХПТ. Основну, першу групу склали 15 хворих, які впродовж всього курсу ХПТ приймали КМ (по 20 крапель тричі на добу під час їжі, до сеансу опромінення) як радіомодифікатор. У контрольну групу увійшли 10 хворих, яким проводили лише курс ХПТ за стандартною методикою. Хворі обох груп отримували антиестрогенну гормонотерапію. Пацієнтки у менопаузальному періоді приймали антиестрогени (тамоксифен у дозі 20 мг або тореміфен у дозі 60 мг на добу перорально). Жінкам у пременопаузі проведено медикаментозну кастрацію андрогенами (омнадрен 1,0 мл 2 рази на місяць внутрим'язово), з наступним призначенням їм антиестрогенів.

Середній вік хворих основної групи становив $60,7 \pm 3,6$ року (від 41 до 72 років), контрольної — $59,7 \pm 4,4$ (від 40 до 71 років). У всіх хворих був цитологічно верифікований залозистий рак різного ступеня диференціювання.

У разі відсутності протипоказань, лікування хворих починали з проведення курсу ПХТ — застосовували схему САФ внутрієнно крапельно у такому дозовому режимі: доксорубіцин — 30 мг/м², циклофосфамід — 600 мг/м², 5-фторурацил — 600 мг/м² (на 1-шу та 8-му добу). Повторний курс ПХТ здійснювали впродовж перерви між І і ІІ етапами опромінення, а також після закінчення двох етапів дистанційної променевої терапії (ДПТ). У подальшому ПХТ проводили кожних 4 тижні, загальною кількістю від 4 до 6 курсів.

Через дві — три доби після закінчення 1-го курсу ПХТ і проведення, за необхідності, дезінтоксикаційної й симптоматичної терапії, розпочинали ДПТ відповідно до радикальної програми на апараті РОКУС за розщепленою методикою — сумарну осередкову дозу (СОД) на грудну залозу підводили за два етапи з перервою 2 тижні. Хворим 1-ї групи опромінення проводили на фоні прийому радіомодифікатора — КМ за описаною вище методикою, а хворим контрольної групи — за стандартною методикою. Разова осередкова доза (РОД) на грудну залозу та шляхи регіонарного лімфовідтоку (аксиллярні, над-, підключичні, а також парастернальні лімфатичні вузли, при локалізації пухлини у внутрішньому квадранті грудної залози) складала 2,0—2,25 Гр 5 разів на тиждень; СОД на грудну залозу за два етапи становила 60—64 Гр, що відповідало 96—102 од. ЧДФ (час-доза-фракція); 40—44 Гр — на шляхи регіонарного лімфовідтоку (відповідно 72—76 од. ЧДФ).

Стан імунної системи хворих обох груп досліджували за відносним та абсолютним вмістом Т- і В-лімфоцитів, рівнем імуноглобулінів (Ig) класів А, М та G, рівнем циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) і вмістом великих гранулярних лімфоцитів (ВГЛ) в периферичній крові.

Оцінку імунофенотипу лімфоцитів периферичної крові хворих обох груп проводили на протоковому цитофлюориметрі „FACScan” („Becton Dickinson”, USA), обладнаному аргонним лазером з довжиною хвилі 488 нм, з використанням двохпараметрового цитофлюориметричного аналізу і панелі прямомічних моноклональних антитіл „Simultest ІМК+” цієї ж фірми.

Вміст імуноглобулінів класів А, М та G у сироватці крові хворих визначали за методом радіальної імунодифузії в агарі (метод G. Mancini). Результати виражали в мкМ/л. Статистичну обробку результатів проводили за методом Фішера—Стьюдента, розбіжності вважали суттєвими при $P < 0,05$.

Токсичність лікування оцінювали згідно зі шкалою Common Toxicity Criteria Національного інституту раку (CTC NCI) та рекомендаціями EORTC / RTOG (European Organisation for Research

and Treatment of Cancer та Radiotherapy Oncology Group).

Для оцінки ефективності лікування, окрім клінічних даних, використовували інструментальні методи — мамографічне та комплексне ультразвукове дослідження (УЗД) в режимах енергетичного та імпульсного доплерівського картування до лікування, перед початком II етапу опромінення та після курсу ХПТ. Регресію пухлини оцінювали за критеріями ВООЗ з урахуванням динаміки розміру найбільшого діаметра утвору-мішені. Крім того, оцінювали розміри, структуру, а також васкуляризацію пухлини та регіонарних лімфатичних вузлів за даними УЗД і наявність кальцифікатів при проведенні мамографії.

При вивченні результатів показників імунної системи хворих 1-ї основної і 2-ї контрольної груп встановлено, що до лікування загальна кількість лімфоцитів в периферичній крові хворих обох груп знижена порівняно з групою практично здорових людей, а проведення I етапу ХПТ сприяє подальшому їх зниженню (табл. 2). За даними нашого дослідження, у хворих контрольної групи наприкінці II етапу лікування відбувається відновлення кількості лімфоцитів, на відміну від хворих основної групи, які приймали КМ. У пацієток 1-ї групи протягом всього часу спостереження має місце суттєве пригнічення лейкопоезу, вираженість якого посилюється наприкінці II етапу ХПТ.

Слід відзначити, що у хворих 2-ї групи загальна кількість лейкоцитів в периферичній крові суттєво не відрізняється від такої у практично здорових людей, а після II етапу хемопроменевого лікування відбувається зростання кількості лімфоцитів в периферичній крові до вихідного рівня, тоді як у хворих 1-ї групи — тільки стабілізація на рівні їх значень після I етапу ХПТ (у 2,2 разу нижчому за вихідний) (див. табл. 2).

Проведені дослідження стану імунної системи хворих на РГЗ обох груп показали, що відносна й абсолютна кількість лімфоцитів основних популяцій (Т-лімфоцитів — CD3+, В-лімфоцитів — CD20+ та природних клітин-кілерів — CD16+) до лікування суттєво не відрізняється від значень у практично здорових людей, проте, має місце зниження рівня їх активації (табл. 3). Так, у хворих 2-ї групи кількість HLA-DR⁺-лімфоцитів була знижена у 2 рази порівняно з групою практично здорових людей ($P < 0,05$). Також має місце суттєвий зсув у співвідношенні CD4⁺/CD8⁺-лімфоцитів, тобто зменшення імунорегуляторного індексу. Внаслідок проведення I етапу ХПТ у хворих контрольної групи відбувається зниження кількості лімфоцитів всіх субпопуляцій за рахунок суттєвого зменшення загальної кількості лімфоцитів в периферичній крові. Така ж тенденція спостерігається і у пацієток 1-ї групи, які вживали КМ протягом лікування, але зниження кількості лімфоцитів при цьому було більш вираженим.

Після закінчення II етапу ХПТ у хворих контрольної групи кількість Т-лімфоцитів дещо підвищується, при

цьому співвідношення CD4⁺/CD8⁺-лімфоцитів суттєво порушується, на відміну від пацієток основної групи. Хворі, що отримували КМ під час проведення хемопроменевого лікування, мали значення імунорегуляторного індексу, як і практично здорові люди. Разом з тим, кількість CD3+, CD4+, CD8⁺-лімфоцитів залишалась на рівні значень після I етапу ХПТ (див. табл. 3). Таким чином, отримані результати підтверджують дані попередніх досліджень, де наведений позитивний вплив цього КМ на проліферативну активність клітин не тільки пухлини, але й імунної системи, що підвищує їх радіочутливість [14].

При вивченні кількості В-лімфоцитів, природних клітин-кілерів (CD16⁺-лімфоцитів) і ВГЛ у хворих основної та контрольної груп у динаміці суттєвих відмінностей не виявлено, але значення їх нижчі, ніж у практично здорових людей (див. табл. 2, 3). Щодо активаційного статусу лімфоцитів, то застосування КМ під час проведення ХПТ негативно вплинуло на кількість HLA-DR⁺-лімфоцитів (див. табл. 3).

При дослідженні гуморальної ланки імунної системи встановлено, що у хворих обох груп до лікування спостерігається явище дисімуноглобулінемії, тобто деяке підвищення рівня Ig G та M з одночасним зниженням рівня Ig A (табл. 4). Проведення I етапу ХПТ у хворих обох груп сприяло суттєвому погіршенню продукування В-лімфоцитами Ig класу A і тенденції до зниження вироблення Ig G. Після закінчення II етапу ХПТ у всіх хворих рівень Ig A в сироватці крові залишався без змін, а концентрація Ig G зростала до вихідного рівня. Поєднаний вплив КМ і ХПТ сприяв нормалізації вмісту Ig класу M в сироватці крові, тобто зниженню його вмісту до рівня такого у практично здорових людей.

Вміст ЦІК в периферичній крові хворих обох груп до лікування був підвищеним порівняно з його значенням у практично здорових людей і протягом ХПТ практично не змінювався і лишався підвищеним. Проте, більш суттєве збільшення вмісту ЦІК порівняно з групою практично здорових людей відзначено в основній групі хворих, які приймали КМ під час лікування (див. табл. 4).

Клінічні спостереження показали, що хворі основної групи краще переносили ХПТ: прояви токсичності згідно шкали EORTC/RTOG (нудота, слабкість, підвищена стомлюваність, вегетосудинна дистонія і погіршення показників гемодинаміки) були менш виражені і не перевищували II ступеня токсичності. Крім того, застосування КМ сприяло зменшенню частоти та проявів шкірних променевих реакцій, імовірно, за рахунок нормалізації трофіки тканин.

Результати лікування хворих основної і контрольної груп показали більшу ефективність поєднаного впливу ХПТ і КМ. Після I етапу ХПТ у 7 хворих 1-ї групи і 3 хворих 2-ї групи пухлина набула резектабельності і за згодою пацієток їм проведено радикальну мастектомію. Решта (15 хворих) отримувала хемопроменеве лікування за радикальною програмою. Більш виражена регресія та зменшення васкуляризації в пух-

Склад препарату «Краплі Береш Плюс®»

Компоненти, мг/мл					
неорганічні			органічні		
Fe	2,0	V	0,12	Гліцерин	6,0
Zn	1,0	Ni	0,11	Натрію едетат	2,4
Mg	0,4	B	0,10	Гліцин	2,3
Mn	0,31	F	0,09	L – (+) – Виннокам'яна кислота	1,6
Cu	0,25	Co	0,025	Бурштинова кислота	0,5
Mo	0,19			L – (+) – Аскорбінова кислота	0,3

Таблиця 2

Вміст лейкоцитів різних популяцій в крові хворих на РГЗ при ХПТ на фоні прийому КМ і без його використання

Група хворих	Етап дослідження / кількість (n) хворих	Кількість лейкоцитів													
		загальна		паличко-ядерні		сегменто-ядерні		еозинофіли		моноцити		лімфоцити		ВГЛ	
		абс., ×10 ⁹ /л	M±m (%)	абс., ×10 ⁹ /л	M±m (%)	абс., ×10 ⁹ /л	M±m (%)	абс., ×10 ⁹ /л	M±m (%)	абс., ×10 ⁹ /л	M±m (%)	абс., ×10 ⁹ /л	M±m (%)	абс., ×10 ⁹ /л	M±m (%)
1 група (ХПТ+М+ГТ)	До лікування (n = 15)	5,26 ± 0,21	2,20 ± 0,45	0,12 ± 0,03	59,7 ± 1,61	3,15 ± 0,16	54,5 ± 0,54	0,19 ± 0,04	5,7 ± 0,54	0,3 ± 0,05	26,93 ± 1,34	1,38 ± 0,48	1,7 ± 0,48	0,09 ± 0,02	
	Після I етапу (n = 15)	4,17 ± 0,18	3,23 ± 0,71	0,13 ± 0,03	66,05 ± 2,65	2,77 ± 0,18	5,78 ± 1,64	0,25 ± 0,07	7,2 ± 1,22	0,29 ± 0,05	16,2 ± 2,31	0,67 ± 0,09	1,07 ± 0,32	0,04 ± 0,01	
	Після II етапу (n = 8)	3,37 ± 0,56 ^{а,*}	4,06 ± 1,42	0,13 ± 0,04	61,78 ± 4,51	2,08 ± 0,38 ^а	5,33 ± 1,47	0,15 ± 0,04	10,11 ± 2,31	0,32 ± 0,07	16,89 ± 0,19	0,63 ± 0,19	1,28 ± 0,64	0,06 ± 0,03	
2 група (ХПТ+ГТ)	До лікування (n = 10)	5,83 ± 0,34	2,0 ± 0,62	0,15 ± 0,04	65,14 ± 3,52	3,78 ± 0,28	2,21 ± 0,53	0,13 ± 0,03	5,64 ± 0,45	0,33 ± 0,04	22,7 ± 2,82	1,3 ± 0,2	1,86 ± 0,75	0,1 ± 0,04	
	Після I етапу (n = 10)	5,81 ± 0,36	2,25 ± 0,78	0,13 ± 0,04	75,75 ± 1,78	4,51 ± 0,39	1,67 ± 0,71	0,09 ± 0,03	7,91 ± 1,09	0,47 ± 0,07	11,5 ± 1,05	0,67 ± 0,06 ^а	0,5 ± 0,26	0,03 ± 0,01	
	Після II етапу (n = 7)	5,16 ± 0,16	3,9 ± 2,0	0,24 ± 0,16	64,5 ± 5,81	2,87 ± 0,82	2,8 ± 1,5	0,14 ± 0,08	5,9 ± 2,03	0,26 ± 0,07	20,2 ± 4,34	1,1 ± 0,17	2,6 ± 1,12	0,13 ± 0,03	
Практично здорові люди (n = 22)	5,89 ± 0,30	2,64 ± 0,44	0,173 ± 0,031	53,27 ± 1,74	3,13 ± 0,21	1,97 ± 0,28	0,113 ± 0,016	5,09 ± 0,45	0,292 ± 0,027	33,91 ± 1,51	1,967 ± 0,119	2,95 ± 0,26	0,215 ± 0,053		

Примітки: 1. * — різниця середніх величин в групах практично здорових людей і хворих на РГЗ статистично достовірна, P < 0,05.
2. ^а — різниця середніх величин у групах до і після ХПТ статистично достовірна, P < 0,05.

Таблиця 3

Вміст лімфоцитів окремих субпопуляцій в крові хворих на РГЗ при ХПТ на фоні прийому КМ і без його використання

Група хворих	Кількість лімфоцитів окремих субпопуляцій													
	CD3 ⁺		CD20 ⁺		CD4 ⁺		CD8 ⁺		HLA-DR ⁺		CD16 ⁺		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	M±m (%)	абс., ×10 ⁹ /л	M±m (%)	абс., ×10 ⁹ /л	M±m (%)	абс., ×10 ⁹ /л	M±m (%)	абс., ×10 ⁹ /л	M±m (%)	абс., ×10 ⁹ /л	M±m (%)	абс., ×10 ⁹ /л		
1 група, n = 15 /до лікування	71,07 ± 2,36	1,07 ± 0,07	11,27 ± 1,32	0,06 ± 0,02	43,27 ± 1,61	0,63 ± 0,05	27,07 ± 2,59	0,4 ± 0,05	23,40 ± 2,39	0,36 ± 0,05	20,67 ± 2,84	0,32 ± 0,05	1,59 ± 0,12	
1 група, n = 15 /після I етапу	81,21 ± 2,15	0,53 ± 0,06	5,42 ± 0,84	0,03 ± 0,01	47,21 ± 2,32	0,31 ± 0,04 ^а	28,14 ± 2,21	0,17 ± 0,02	25,79 ± 3,84	0,17 ± 0,03 ^{а*}	17,43 ± 2,62	0,11 ± 0,02 ^{а*}	1,92 ± 0,27	
1 група, n = 8 /після II етапу	80,67 ± 3,48	0,5 ± 0,1	6,33 ± 1,68	0,05 ± 0,01	45,22 ± 4,67	0,28 ± 0,1 ^а	26,33 ± 2,68 ^{**}	0,18 ± 0,06	20,67 ± 3,35	0,16 ± 0,06 ^{а*}	15,11 ± 3,75	0,14 ± 0,07	1,87 ± 0,31	
2 група, n = 10 /до лікування	80,0 ± 1,5	1,12 ± 0,17	8,43 ± 1,11	0,13 ± 0,03	47,86 ± 4,11	0,67 ± 0,13	34,57 ± 4,87	0,48 ± 0,09	12,43 ± 2,16	0,17 ± 0,03 [*]	18,71 ± 2,72	0,39 ± 0,11	1,66 ± 0,36	
2 група, n = 10 /після I етапу	76,43 ± 3,12	0,62 ± 0,08 ^а	6,71 ± 1,27	0,06 ± 0,02	47,14 ± 3,93	0,34 ± 0,04 ^а	26,0 ± 2,94	0,22 ± 0,05	10,71 ± 4,12	0,07 ± 0,04 [*]	18,14 ± 3,02	0,15 ± 0,03	1,92 ± 0,24	
2 група, n = 7 /після II етапу	85,8 ± 2,61	0,88 ± 0,23	4,0 ± 0,32	0,05 ± 0,001	34,2 ± 4,14	0,41 ± 0,06	44,4 ± 7,47	0,57 ± 0,18	34,6 ± 4,12	0,46 ± 0,21	14,6 ± 20,42	0,17 ± 0,03	0,88 ± 0,17	
Практично здорові люди, n = 22	75,30 ± 3,80	0,90 ± 0,26	8,0 ± 1,7	0,10 ± 0,03	45,7 ± 2,7	0,55 ± 0,16	21,3 ± 2,1	0,25 ± 0,10	23,8 ± 2,6	0,36 ± 0,05	22,9 ± 3,4	0,35 ± 0,07	1,95 ± 0,61	

Примітки: 1. * — різниця середніх величин в групах практично здорових людей і хворих на РГЗ статистично достовірна, P < 0,05.
2. ^а — різниця середніх величин у групах до і після ХПТ статистично достовірна, P < 0,05.
3. ^{**} — різниця середніх величин між групами на відповідному етапі ХПТ статистично достовірна, P < 0,05.

Вміст імуноглобулінів класів А, М, G та ЦІК в сироватці крові хворих на РГЗ, яким проводили ХПТ на фоні прийому КМ та без його використання

Група	Етап досліджень, кількість хворих (n)	Досліджений показник			
		Ig (M ± m), мкМ/л			ЦІК, г/л
		A	M	G	
1 група хворих на РГЗ (ХПТ+М+ГТ)	До лікування (n = 15)	16,59 ± 2,44	1,58 ± 0,13*	101,76 ± 7,41*	3,30 ± 0,22*
	Після I етапу ХПТ+М (n = 15)	11,42 ± 1,15*	1,56 ± 0,24	92,52 ± 7,03	2,85 ± 0,23*
	Після II етапу ХПТ+М (n = 8)	13,65 ± 2,56	1,04 ± 0,13	103,29 ± 8,67*	2,90 ± 0,36*
2 група хворих на РГЗ (ХПТ+ГТ)	До лікування ХПТ (n = 10)	16,78 ± 2,89	1,25 ± 0,3	99,42 ± 8,77	3,01 ± 0,57
	Після I етапу ХПТ (n = 10)	13,14 ± 1,69*	1,58 ± 0,41	85,54 ± 10,67	2,58 ± 0,18*
	Після II етапу ХПТ (n = 7)	12,91 ± 2,10*	1,58 ± 0,24	99,69 ± 8,80	2,50 ± 0,74
Практично здорові люди (n = 22)		18,75 ± 0,56	1,08 ± 0,02	82,62 ± 1,62	1,90 ± 0,02

Примітка. * — різниця середніх величин в групах практично здорових людей і хворих на РГЗ статистично достовірна, $P < 0,05$.

лінії й аксиллярних лімфатичних вузлах після повного курсу ХПТ зареєстровано у хворих основної групи (рис. 1). Так, повна регресія пухлини (90 %) в групі, де застосовували КМ відзначена у 1 хворої з 8 (12,5 % ± 12,5), тоді як в контрольній групі — жодного випадку. Часткову регресію пухлини (> 50 %) також спостерігали частіше в групі, яку досліджували, порівняно з контрольною групою, а саме: у 6 хворих з 8 (75,0 % ± 16,4) та у 4 з 7 (57,1 % ± 20,2) відповідно. Стабілізація процесу (регресія пухлини ≤ 50 %) в основній групі зареєстрована у 1 хворої з 8 (12,5 % ± 12,5), а в контрольній — у 3 з 7 (42,9 ± 20,2). Таким чином, сумарний позитивний ефект лікування (сума повної та часткової регресії пухлини) більш виражений в групі хворих, де застосовували КМ під час проведення ХПТ — у 7 з 8 хворих (87,5% ± 12,5) порівняно з групою контролю — у 4 з 7 (57,1 % ± 20,2).

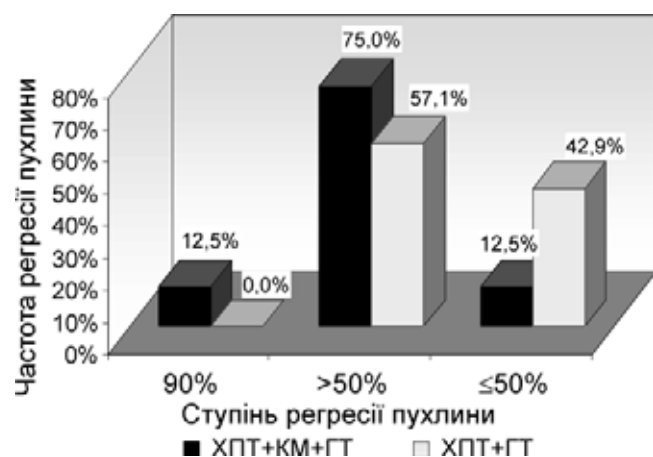


Рис. 1. Графічні показники ступеня регресії пухлини після повного курсу ХПТ за традиційним методом і з використанням КМ у хворих на РГЗ

Отже, проведення ХПТ у поєднанні з КМ приводить до зниження загальної кількості лейкоцитів, відносної і абсолютної кількості лімфоцитів в перифе-

ричній крові протягом лікування та після його завершення; викликає більш виражене зменшення кількості лімфоцитів окремих субпопуляцій, зокрема CD3+, CD4+, CD8+ та HLA-DR+ -лімфоцитів в циркуляції, порівняно з проведенням лише ХПТ. Разом з тим, вживання хворими КМ протягом хемопроменевого лікування сприяє нормалізації імунорегуляторного індексу (CD4+/CD8- лімфоцитів) та рівню Ig M в сироватці крові. Застосування КМ під час ХПТ хворим на РГЗ дозволяє підвищити регресію пухлини без виражених токсичних проявів лікування.

Література

1. Дарьялова С.Л., Войко А.В., Пелевина И.И. Химическая радиосенсибилизация злокачественных опухолей // Матер. V ежегодной Рос. онкол. конф. (Москва, 27—29 ноября 2001 г.) — М., 2001. — С. 11—15.
2. Jansson-Frykholm G., PaHlman L., Glimelus B. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Physiology. — 2001. — Vol. 50. — P. 427—434.
3. Поповська Т.М., Сорочан П.П., Прохач Н.Е. Вибір критеріїв індивідуалізації супровідної імунотерапії хворих на рак грудної залози та рак легень // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. — 2002. — Вип. 11, кн. 2. — С. 71—79.
4. Киркилевский С.И. // Укр. журн. мед. техніки і технології. — 1999. — № 2. — С. 43—46.
5. Осинский С.П., Левитин И.Я., Бубновская Л.Н. и др. // Эксперим. онкол. — 1999. — Т. 21, № 3. — С. 216—222.
6. Jaworska-Kuduk J. // Wiadomosci Chemiczne. — 1999. — Vol. 53. — P. 349.
7. Vannini S.D. // Am. J. Clin. Nutrition. — 1999. — Vol. 70, № 3. — P. 586S—593S.
8. Wu C. // Sci. News. — 1995. — Vol. 148, № 7. — P. 102.
9. Khuri F.R. et al. // Semin. Surg. Oncol. — 2000. — Vol. 18, № 2. — P. 100—105.
10. Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А. и др. Иммунофармакология микроэлементов. — М.: КМК, 2000. — 537 с.
11. Гриневич Ю.А., Бендюг Г.Д. // Врачеб. дело. — 1995. — № 6. — С. 133—135.
12. Романюк А.М., Конанихін В.І., Андрющенко В.В. та ін. Особливості біохімізму мікроелементів у молочній залозі при проліферативних та пухлинних процесах // Матер. XI з'їзду онкологів України (Судак, АР Крим, 29 травня — 2 червня 2006 р.) — К., 2006. — С. 92.

13. Ребров В.Г., Громова О.А. *Вітаміни і мікроелементи*. — М.: АЛЕВ-В, 2003. — 670 с.
14. Зінченко В.А., Барановська Л.М., Гриневиц Ю.Я., Іванкова В.С. // *Промен. діагност., промен. тер.* — 2005. — № 3. — С. 79—83.

Н.В. Білзор, В.В. Бахталовський,
Н.В. Кротченко, О.М. Меркулова,
О.А. Таран, С.М. Тешнер, В.І. Лопухіна,
І.Т. Ратникова, К.М. Кашмар

Харківська медична академія післядипломної освіти,

Харківський обласний клінічний онкологічний диспансер

Причини зниження якості життя онкологічних хворих і шляхи їх подолання під час проведення термопроменевої терапії

The causes of reduction of quality of life in cancer patients and ways to overcome it during thermoradiotherapy

Променева терапія (ПТ) — це один з головних методів лікування злоякісних пухлин організму людини різних локалізацій. Методом вибору серед модифікаторів ПТ при резистентних пухлинах є НВЧ-гіпертермія. Єдиний недолік даного методу, що знижує якість життя пацієнта, це опік на місці стикання аплікатора зі шкірою або слизовою оболонкою.

Ми поставили за мету вивчити причини виникнення таких опіків.

Спостерігали 18 пацієнтів, яким проводили комбіноване термопроменеве лікування й у яких виникли опіки на місці стикання аплікаторів для НВЧ-гіпертермії з тканиною. Локалізації були такими: рак прямої кишки — 4 пацієнти, збільшені лімфатичні вузли шиї — 5, рак пахвової зони — 1, слизової дна порожнини рота — 1, бронхіогенна кіста шиї — 1 пацієнт, рак шкіри — 2, рецидив саркоми м'яких тканин — 2, грудної залози — 1, метастаз раку грудної залози у м'які тканини плеча і підключичні лімфатичні вузли — 1 пацієнт. Досліджували такі режими НВЧ-гіпертермії: 915 МГц, 434 МГц. Тривалість сеансів змінювали (1 год., 1 год. 30 хв, 2 години) залежно від тривалості попередньої дії. Для НВЧ-гіпертермії використовували такі апарати як ЯХТА-3 (частота генератора 915 МГц), КЛМГ «Радмир» (915 МГц, 434 МГц). Максимальна температура на поверхні пухлини досягала 42° С. Перед проведенням сеансу НВЧ-гіпертермії з кожним пацієнтом проводили ознайомлювальну й роз'яснювальну бесіду, відповідно до інструкції щодо роботи з апаратом для НВЧ.

Після початку сеансу і при виникненні таких симптомів як дискомфорт, біль, паління, потужність генератора знижували або тимчасово припиняли процедуру до зникнення симптомів. Анальгезуючу терапію не

призначали; НВЧ-процедури проводили перед сеансом ПТ.

Аналіз причин виникнення опіків показав, що всі вони з'являлися після першого сеансу НВЧ-гіпертермії при тривалості сеансу 1—1,5 год. Як з'ясувалося, не всі пацієнти змогли відразу розпізнати симптоми паління, болю, дискомфорту. Однією з причин цього виявився тиск аплікатора на пухлину. Інша причина, як з'ясувалося, — недостатній час для попередньої дії при високій потужності випромінювання. Після збільшення часу опіки припинялися.

Таким чином, збільшення відрізка часу для попередньої дії дає можливість запобігти відразу двом причинам виникнення опіків у місці стикання аплікатора з тканиною, при цьому не знижується якість життя пацієнтів і збільшується ефективність ПТ.

В.А. Болдирева, Л.Б. Дюльгер,
З.В. Шепіль

Луганський обласний клінічний онкологічний диспансер

Аналіз результатів використання радіомодифікатора «Кселода» у хворих на місцево-поширений рак шийки матки

Analysis of the results of radiomodifier Xelode application in patients with local cervical cancer

У структурі захворюваності жіночого населення рак шийки матки (РШМ) займає 2-ге місце і складає 29,3 %.

В Україні в 2005 р. уперше виявлено 4665 випадків РШМ, у Луганській області — 215, а з поширеним пухлинним процесом (Т2Б-3Б N0-1 M0) — 107 пацієнток. Загалом по області охоплено спеціальним лікуванням 82,5 % (по Україні 79,1 %). Серед них поєднано-променеву терапію (ППТ) за радикальною програмою отримали 53,6 % жінок.

Важливий інтегральний показник стану діагностики і лікування онкологічних хворих — це показник летальності протягом року, починаючи з встановлення діагнозу, від кількості хворих, яких уперше взяли на облік у попередньому році. У 2005 р. у Луганської області при РШМ він становив 22,5 %, а в цілому по Україні — 18,2 %.

Променева терапія (ПТ) залишається одним з основних методів лікування злоякісних пухлин жіночих статевих органів. Ефективність лікування оцінюється ступенем резорбції пухлини і наявністю чи відсутністю токсичних проявів терапії, які негативно впливають на якість життя пацієнтів.

Триває пошук факторів, що посилюють протипухлинну активність ПТ, причому таких, що вибірково впливають на клітини пухлин. Упродовж багатьох

років здійснюються спроби поєднувати опромінення з радіосенсибілізаторами. Для підвищення ефективності променевої дії на пухлину, у відділенні променевої терапії № 2 Луганського обласного клінічного онкологічного диспансеру (ЛОКОД) використовується радіосенсибілізація пухлини низькими дозами цитостатиків на фоні радикального курсу ППТ у хворих на поширений РШМ. Однак у пацієнтів з несприятливими факторами (низькодиференційований плоскоклітинний рак, об'єм пухлини понад 50 см³, аденогенні форми пухлини) виявляється висока частота місцевих рецидивів і метастазів у регіонарні лімфатичні вузли після проведеного курсу ППТ. З цієї точки зору нас зацікавив препарат «Кселода» (капецитабін), який під дією тимідинфосфорилази перетворюється на 5-ФУ безпосередньо в пухлинній тканині, що забезпечує високий профіль безпеки і низьку системну токсичну дію. Кселоду з успіхом використовують у лікуванні пухлин грудної залози, колоректального раку, при пухлинах стравоходу, шлунка, підшлункової залози, яєчників, тіла та шийки матки, нирок. Препарат застосовують як у комбінації з ПТ, так і у складі різних схем хемотерапії, а також у вигляді монотерапії.

Нашою метою було вивчення радіомодифікуючих властивостей кселоди в лікуванні поширеного РШМ.

Проведено аналіз ефективності радикального курсу ППТ та поліхемотерапії кселодою у 65 хворих на РШМ Т2Б-ЗБ N0-1 M0 (2Б-3Б стадій) віком 23–68 років. Діагноз верифіковано гістологічно у 100 % пацієнтів, у 54 з них — плоскоклітинний рак, у 11 — залозистий. Усі хворі отримували ПТ за стандартною методикою. На першому етапі лікування проводили телегамма-терапію стандартними полями. Залежно від стадії захворювання СОД становила 16–20 Гр, після чого приєднували внутріпорожнинну гамма-терапію. Лікування виконували на апаратах «Луч», «АГАТ-Р», «Терагамм». На другому етапі дистанційна ПТ тривала за методикою чотирьохопромінювання з двох клубових та двох крижових полів до сумарних осередкових доз 40–46 Гр на латеральні відділи зв'язкового апарату і лімфатичні вузли таза (точка В). Безпосереднє підведення терапевтичних доз випромінювання до первинної пухлини досягається внутріпорожнинною гамма-терапією на апараті «АГАТ В-3», джерелами Со-60 в режимі 5 Гр за фракцію двічі на тиждень, разом 10 фракцій. Даний режим опромінювання дає найнижчий відсоток променевих ускладнень.

Кселоду призначали перорально з 1-го по 12-й день по 500 мг двічі на добу. Досить висока концентрація препарату, що зберігається до 22-го дня, давала можливість раціонально використовувати радіомодифікатор у програмах ПТ прогностично несприятливих пацієнтів.

Контрольну групу склали 205 хворих на РШМ, які отримали радикальний курс ППТ за стандартною

методикою. Терміни спостереження в досліджуваній групі становили 1–5 років.

Поєднано-променевою терапією, з раціонально підібраними дезінтоксикаційною, гемолейкостимулюючою, загальнозміцнюючою терапією та корекцією супутньої патології, хворі переносили задовільно. Місцеві променеві реакції мали майже однакові прояви у всіх пацієнтів, серед яких у 19 % виявлено ентероколіти, у 13 % — цистити, у 17 % — ректити, що були не вище 1-го ступеня токсичності. Загальні реакції у вигляді еметогенного та інтоксикаційного синдромів, гематологічні порушення не перевищували 1-й ступень токсичності.

Оцінку ефективності лікування проводили після його завершення на основі ступеня регресії пухлини, виживаності хворих і тривалості безрецидивного періоду. Аналіз результатів у досліджуваній групі показав, що через 2 місяці після завершення лікування повна регресія пухлини спостерігалася в 86,3 %, часткова — у 13,7 % хворих.

Безрецидивна виживаність за даними 3-річного спостереження склала 65,9 %. У контрольній групі після лікування повну регресію відзначали в 78,2 %, часткову — в 21,8 % хворих. Стабільна ремісія протягом 3 років становила 52,7 %.

Таким чином, підвищення ефективності ПТ у пацієнтів з поширеним РШМ на фоні застосування кселоди і його низький ступінь токсичності уявляється вельми перспективним у лікуванні цієї патології.

Г.В. Бондар, Ю.В. Думанський,
Н.Г. Семікоз, О.Г. Сухова, Л.А. Башеева,
А.І. Колесова, Р.Е. Горовенко

Донецький обласний протипухлинний центр
Діагностика і можливості хірургічного лікування мукометри як ускладнення після поєднаної променевої терапії
Diagnosis and capabilities of surgery for mucometra as a complication of multimodality radiation therapy

При захворюванні на рак жіночих статевих органів провідним методом лікування є променева терапія (ПТ), яку застосовують як самостійно, так і в комбінації з іншими способами. В процесі лікування в зоні пухлини променеві ушкодження здорових тканин досягають 41,5 %. У зв'язку з цим проблема попередження і лікування променевих ушкоджень у сучасній медичній радіології та онкології залишається актуальною. Розробка лікарської терапії і способів хірургічного лікування пізніх ускладнень, які виникли після її проведення, значною мірою можуть вплинути на результати і якість життя хворих. У вивченій літературі відносно мало повідомлень, які характеризують

клініко-морфологічні зміни, що відбуваються у піхві, навколишній клітковині та інших порожнистих органах у найближчі та віддалені строки після ПТ.

У результаті поєднання дистанційного і внутрішнього опромінення у найближчі строки в усіх хворих розвиваються явища променевого епітеліту, в першу чергу у піхві, прямій кишці і сечовому міхурі. Характер променевих ушкоджень в органах малого таза залежить від сумарної поглинутої дози, чутливості організму, віку хворих і супровідних захворювань до променевого лікування: гіпертонічної хвороби, тиротоксикозу, цукрового діабету. Клінічні прояви променевих ушкоджень залежать від патоморфологічних змін в уражених органах.

Першими ознаками ранніх променевих ушкоджень органів малого таза практично в усіх хворих є, головним чином, скарги на гострі болі, які посилюються під час сечовипускання або акту дефекації. З піхви, як правило, спостерігаються виділення слизу і сукровиці. Аналізи сечі показують наявність еритроцитів і лейкоцитурію; аналіз випорожнень — домішок крові і слизу. При дослідженні уражених органів відзначається контактна кровоточивість. Ендоскопічна картина характеризується яскраво вираженими катаральними змінами слизових оболонок органів. Своєчасно проведене лікування з включенням імуностимуляторів, антибіотиків, спринцювань, мікроклізм дозволяє купірувати запальні реакції. Однак значні порушення гемомікроциркуляції в м'яких тканинах, які потрапляють в зону опромінення, призводять до частих рецидивів у вигляді ерозивно-десквамативних змін, порушення цілісності слизових оболонок та ділянок її відторгнення. У більшості випадків ці процеси вдається купірувати, нерідко настає самоодужання у зв'язку з відновленням захисних сил організму.

Разом з тим у 20 % хворих у віддалені строки спостереження, через рік і більше, слизова в зоні ушкодження атрофована, бліда, з вираженим судинним рисунком. Надалі ускладнення можуть розвиватися в одному або декількох органах малого таза й навколишній клітковині. Продовжуючи тему про структурні зміни, які відбуваються у пізні строки після проведення поєднаної ПТ, необхідно зупинитися на ускладненні, яке дуже рідко описують у літературі — це мукометра і мукокольпос.

Мукометра, або надлишкове накопичення муцинозної субстанції у преформованій порожнині матки, є відносно рідкісною і недостатньо вивченою патологією. До основних патогенетичних механізмів, які визначають її розвиток, належать повна або часткова облітерація цервікального каналу.

За походженням мукометра може бути природженою і набутою. Природжена мукометра є початком (ускладненням) гіпоплазії або аплазії (атрезії) піхви, а також природженої аномалії шийки матки з внутрішньою стриктурою цервікального каналу. Коли

патологія природжена, рідина може накопичуватися одночасно і в порожнині тіла, і в розширених залозах шийки матки. У таких випадках виникає гідро- або мукометрокольпос.

У шийці, яка становить нижній сегмент матки, в умовах фізіології, під час овуляції під впливом естрогену посилюється секреція слизу залозами шийкового каналу. Нерідко ці залози закупорюються й утворюються кісти, іменовані «наботовими фолікулами» (А. Хем, Д. Кормак, 1983).

Мукокольпос — це різновид подібного стану. Він виникає в умовах патології і характеризується надлишковим накопиченням муцинозної субстанції в отворі ектазованих залоз цервікального каналу. Збільшені в обсязі кістозні розширення можуть досягати в діаметрі кількох сантиметрів, випинатися над поверхнею піхвової порції шийки матки, що можна не тільки прощупати, але й побачити під час гінекологічного огляду.

Пато- і морфогенез мукокольпосу, як і його клінічні прояви, різноманітні й багато в чому визначаються тривалістю процесу, ступенем агресивності факторів, які зумовили такий стан.

В онкопатології, за наявності новоутворів різного генезу, наприклад, раку шийки, мукокольпос зустрічається нерідко, однак цей стан діагностується лише у випадках яскраво вираженої клінічної картини або при активізації цервікальної інфекції і розвитку гострого гнійного запалення, тобто розвитку піокольпосу.

Метою нашої роботи стало вивчення причин розвитку і дослідження можливостей хірургічного лікування мукометри.

У клініці проліковано 47 пацієнток, в яких у строки від 4 місяців до 7 років після поєднаної ПТ з приводу раку шийки і тіла матки розвинулася мукометра.

Найхарактернішими симптомами розвитку ускладнень були болі внизу живота, що віддавали в пряму кишку, часті позиви на сечовипускання. При вагінальному і ректальному дослідженні визначалися: стеноз піхви і зарощення склепіння, рубцева деформація і повна стриктура та обтурація шийки матки, піхва конусоподібної форми; шийку матки в дзеркалах вивчити не вдалось. Матка тістуватої консистенції, болісна, обмежено рухома.

Застосування сучасних методів діагностики, таких як комп'ютерна томографія або УЗД, дозволило припустити, але не уточнити, генез розвитку мукометри. При цитологічному дослідженні аспірату з піхви ми одержали картину, характерну для гострого або хронічного запального процесу. Через облітерацію склепіння і піхви одержати зскрібок або аспірат з матки не було можливим. Тільки у 4 хворих було виконано бужування цервікального каналу. При цьому відійшов слиз і некротизовані тканини. Цитологічна картина виділення з матки в 1 хворій була характерна для хронічного запального процесу, з наявністю де-

генеративних клітин, із підозрою на малігнізацію. У 3 хворих виявлена низькодиференційована аденокарцинома.

Усім пацієнткам з розвинутою мукометрою після поєднаної ПТ було проведено симптоматичне або хірургічне лікування.

У 3 пацієнток при ректороманоскопії і пальцевому дослідженні виявлена пухлинна інфільтрація клітковини малого таза, слизова передньої стінки прямої кишки на великому протязі іммобільна. Після проведеного симптоматичного лікування хворі виписані.

Прооперовано 44 пацієнтки. У 5 випадках, у зв'язку з продовженням хвороби і вираженою пухлинною інфільтрацією навколишніх тканин, виконана пробна лапаротомія. Порожнина матки дренована бужуванням цервікального каналу під час операції. Тридцять дев'яти пацієнткам виконана екстирпація матки з придатками. Техніка операції на матці при мукометрії є нетиповою і потребує в кожному випадку індивідуального підходу.

Коротко треба зупинитися на основних етапах і принципових особливостях таких операцій. Належить дотримуватися двох основних вимог: під час ревізії необхідно визначити можливість виконання операції і звести до мінімуму розвиток ускладнень.

Після проведення ПТ очеревина і клітковина в малому тазі, як правило, склерозовані. Визначення метастазів у регіонарні лімфовузли викликає великі труднощі. Розвиток склерозу тканин, облітерація склепіння і піхви спричиняють зміщення матки глибоко в малий таз. Крижово-маткові зв'язки не диференціюються. Великі розміри матки часто не дозволяють визначити положення прямої кишки і сечового міхура. В усіх хворих зміщені сечоводи. Отже, виконати радикальну операцію у разі розвитку мукометри не уявляється можливим через те, що пухлинний процес триває. Операції мають паліативний характер. Найчастіше окремі етапи візуально важко контролювати. Відсепарування очеревини по всьому колу матки, на рівні сечового міхура і прямої кишки можливо виконати тільки гострим шляхом, із максимальним збереженням її листків. Розсічення очеревини на рівні крижово-маткових зв'язок супроводжується їх пересіченням, які в подальшому необхідно прошивати, щоб зупинити кровотечу. Послідовність відсепарування сечового міхура або прямої кишки часто доводиться змінювати. Клітковина навколо цих органів склерозована. Спроба видалити її разом з мобілізованою маткою може призвести до ушкодження сечового міхура або прямої кишки. Місце пересічення піхви визначається не радикалізмом втручання, а рівнем його облітерації в кожному випадку. Після видалення препарату в малому тазі утворюється велика рана, представлена клітковиною, сечовим міхуром і прямою кишкою. Відновлення очеревини краще виконувати окремими швами, оскільки безперервним швом важ-

ко зіставити листки через великий натяг. Дренування післяопераційної рани малого таза необхідно виконувати через куксу піхви, підочеревинними дренажами, а черевну порожнину — через серединну рану.

Наводимо витяг з історії хвороби.

Хвора Р., 1936 р.н., історія хвороби № 75588. Госпіталізована зі скаргами на періодичні ниючі болі внизу живота, сухість у роті, підвищення температури до 37,5–38,0°. У 1990 році діагностований рак цервікального каналу III стадії. Одержала курс поєднаної ПТ. Упродовж 4 останніх місяців виникли зазначені скарги. При вагінальному дослідженні відзначалась атрезія верхньої третини піхви. Тіло матки збільшено до 9 тижнів вагітності, тістуватої консистенції, обмежено рухоме.

Діагноз: рак цервікального каналу III ст., II кл. гр., стан після поєднаної ПТ. Продовження хвороби. Мукометра.

Була виконана екстирпація матки з придатками 06.04.1995 р. Макропрепарат: матка збільшена до 10 тижнів вагітності. В отворі — слиз, цервікальний канал облітерований.

Гістологічний діагноз: високодиференційована аденокарцинома. Мукометра.

У післяопераційному періоді проведена антибіотикотерапія. Хвора виписана в задовільному стані.

Макроскопічна часткова або повна обтурація каналу шийки, відзначена в клініці, була зумовлена проростанням пухлинною тканиною (22 спостереження), розвитком рубцево-спайкового, постзапального процесу безпосередньо в цервікальному каналі (10 спостережень) або поєднанням фіброзних змін в ендцервіксі з аналогічними змінами в параметрії, які супроводжувалися деформацією шийки матки (13 спостережень).

Була обстежена 31 пацієнтка. Протягом 5 років померло 12 хворих. Від 1 до 3 років — 7 хворих: 4 — у зв'язку з продовженням хвороби, 1 — від супровідної патології і 2 — від серцево-судинних захворювань. Більше 5 років живі 9 хворих. Відомості про 3 пацієнток відсутні.

Таким чином, мукометра є тяжким ускладненням, яке розвивається найчастіше, коли хвороба (РШМ) триває далі. Найчастішим її клінічним проявом є постійні болі в нижній частині живота, підвищення температури і збільшення матки. Своєчасна діагностика мукометри у хворих, які одержали поєднану ПТ з приводу РШМ, дозволяє провести хірургічне лікування в обсязі радикального.

А.В. Важенин, Г.Н. Рыкованов,
Г.В. Мокичев, Е.Ю. Кандакова,
З.З. Мунасилов, А.И. Степанова,
Д.Н. Астафьев

ГЛПУ Челябинский областной онкологический центр — Уральская клиническая база ФГУ Российского центра рентгенорадиологии Министерства здравоохранения и социального развития РФ,

ВНИИТФ — Федеральный ядерный центр им. акад. Е.И. Забабахина, Челябинск

Отдаленные 1–5-летние результаты сочетанной фотонно-нейтронной терапии злокачественных опухолей головы и шеи в Уральском центре нейтронной терапии

Long-term (1–5 year) results of combination photon-neutron therapy for malignant tumors of the head and neck at Uralsk center for neutron therapy

Проблема лечения радиорезистентных злокачественных опухолей головы и шеи в Российской Федерации имеет важное социальное значение, поскольку основной контингент пациентов состоит из лиц социально-активного работоспособного возраста. Большой объем первичной опухоли и преобладание в ней деструктивных процессов является причиной снижения радиорезистентности опухоли. Наряду с ростом онкологической заболеваемости сохраняется весьма опасная тенденция возникновения рецидивов после традиционного лучевого лечения. Благодаря использованию новых конверсионных технологий за последнее время значительно повысилась эффективность лечения больных с данной патологией. Особый интерес представляет терапевтический потенциал плотноионизирующих излучений, в частности, быстрых нейтронов. Первые исследования, посвященные изучению влияния таких нейтронов на биологический объект, были начаты в 1966 году в Хаммерсмитском госпитале в Лондоне. Накопленный мировой опыт показал, что проведение нейтронной терапии существенно повышает эффективность лучевого лечения за счет более выраженного повреждающего действия. Благодаря высоким значениям линейной передачи энергии тяжелых ядерных частиц нейтроны обладают более высокими, по сравнению с традиционно используемыми видами излучения, значениями относительной биологической эффективности. В индустриально развитых странах отмечается тенденция к возрастанию роли плотноионизирующих излучений, что связано с органосохраняющей направленностью этой терапии, позволяющей добиться выздоровления на фоне хорошей социальной и семейной реабилитации.

По сообщениям отечественных и зарубежных авторов четко определяется превосходство различных вариантов дистанционной нейтронной терапии над

фотонной при лечении опухолей слюнных желез, околоносовых пазух, неэпидермоидных и рецидивных опухолей головы и шеи, мягкотканых сарком, аденокарцином предстательной железы, паллиативном лечении меланом и опухолей прямой кишки. Оптимальным представляется использование сочетанной гамма-нейтронной терапии с вкладом нейтронов в дозу радикального курса лучевой терапии (ЛТ) 20–40 %, что позволяет сохранить преимущество чисто нейтронного облучения и ослабить его недостатки, давая возможность резко расширить контингент больных, которым показан данный метод ЛТ. В России в настоящее время нейтронную терапию проводят в трех онкологических центрах: с 1980 г. в Томске — в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН на циклотроне У-120 Института ядерной физики, с 1993 г. — в Обнинске — в МРНЦ РАМН, где использовали в качестве источника нейтронов ядерный реактор БР-10, в 1997 г. исследования по нейтронной тематике начаты на базе РФЯЦ — ВНИИТФ им. акад. Е.И. Забабахина на нейтронном генераторе НГ-12И. Особый вклад в разработку методик лучевого и комбинированного лечения с использованием нейтронного и смешанного облучения, являющихся наиболее привлекательными из видов повышения воздействия на радиорезистентные опухоли в РФ, внесли ученые НИИ онкологии Томского ННЦ СО РАМН, а также РРНЦ РАМН (Обнинск).

Определены роль и место нейтронной терапии в лечении местно-распространенных форм злокачественных опухолей в области головы и шеи, рецидивов, метастазов, показания к применению быстрых нейтронов в комбинированном лечении, дана сравнительная оценка эффективности различных режимов нейтронной и смешанной терапии в комбинированном и лучевом лечении, проведена оценка поздних лучевых повреждений. На сегодняшний день 27-летний опыт томских коллег, изучающих эффективность низкоэнергетических быстрых нейтронов, 15-летний опыт ученых Обнинска, использующих в лечении быстрые нейтроны реактора, и 7-летний, накопленный в Уральском центре нейтронной терапии, ярко демонстрируют успех применения быстрых нейтронов в онкологии и позволяют считать целесообразным продолжение исследований в данном направлении, особенно на базе использования источников нейтронов высоких энергий. Достигнут несомненный прогресс в использовании нейтронной терапии в области лечения первичных резистентных опухолей головы и шеи, лечение которых традиционными способами мало, а часто и практически неэффективно, позволивший в 1,5 раза повысить эффективность воздействия. При большинстве опухолей многими авторами сегодня обсуждается уже не сам факт целесообразности и эффективности нейтронной терапии, а детали ее использования: концепция в определении оптимального режима фракционирования, показания к назначению в различных комбинациях комбинированного и комплексного лечения, четкое представление о после-

довательности применения. Особое звучание приобретают вопросы тактики при лечении ранних рецидивов после проведения конвенциональной лучевой терапии.

За 15 лет (1992–2006 гг.) в Уральском центре нейтронной терапии накоплен большой опыт организации работ на нейтронном генераторе НГ-12И. Оценены физические и биологические параметры пучка нейтронов мощности 12 МэВ, биологическая эффективность пучка высокоэнергетических нейтронов. Разработаны методология, схемы лечения, показания к применению пучка быстрых нейтронов мощностью 12 МэВ у онкологических больных, разработаны методы профилактики лучевых осложнений. За указанный период существенно выросла пропускная способность центра, улучшилось качество жизни пациентов с данной патологией.

Среди злокачественных новообразований плоскоклеточный рак головы и шеи занимает шестое место в мире по распространенности. В странах Европейского союза этот показатель составляет приблизительно 48,9 случаев на 100 тыс. случаев в год, смертность — 30,8 на 100 тыс. случаев в год. В последнее время прослеживается отчетливая тенденция к увеличению удельного веса данной опухолевой патологии. Среди новообразований верхних дыхательных путей первое место занимает рак гортани. С 1996 по 2005 год такая заболеваемость увеличилась на 20 %. По данным литературы, ее средний темп прироста за последние 10 лет составил 16,3 %. А пик приходится на активный возраст 50–69 лет. Подавляющее число больных раком гортани — мужчины рабочих специальностей (92,3 %).

Высокая заболеваемость в историческом плане послужила в 1992 г. основным толчком к созданию в Челябинской области уникального центра высокоэнергетической специализированной медицинской помощи.

Целью нашей работы стала оценка эффективности сочетанной фотонно-нейтронной терапии (СФНТ) больных с радиорезистентными опухолями в области головы и шеи.

За 1999–2007 гг. курс нейтронной терапии в нашем центре получили 589 больных местно-распространенными злокачественными новообразованиями области головы и шеи III–IV ст. болезни (согласно 5-му изданию TNM классификации). Исследуемую группу составили пациенты: с раком гортани — 149 (25,3 %), опухолями головного мозга — 140 (22,0 %), полости рта — 40 (6,8 %), ротоглот-

ки — 32 (5,4 %), языка — 28 (4,8 %), носоглотки — 16 (2,7 %), слизистой носа — 11 (1,9 %), гортаноглотки — 6 (1,0 %), губы — 12 (2,0 %), кожи — 14 (2,4 %), с метастазами в лимфатические узлы шеи — 33 (5,6 %), различными видами сарком — 11 (1,9 %), новообразованиями околоушной слюнной железы — 21 (4,0 %), раком верхней и нижней челюстей — 11 (1,9 %), орбиты — 6 (1,0 %), щитовидной железы — 3 (0,5 %) и другими — 56 (10,0 %). Возраст больных составлял 9–79 лет, средний возраст — 61 год. В зависимости от метода лечения больные были распределены на 2 группы:

1-ю: лица, получившие курс СФНТ на различных этапах лечения (n = 449, исключены пациенты с опухолью головного мозга);

2-ю: группу сравнения — больные, получившие радикальный курс конвенциональной ЛТ в самостоятельном варианте (n = 1220).

Группы существенно не отличались между собой по распространенности и локализации первичного очага и другим показателям. У 70 % больных распространенность опухоли была T III–IV стадии. В 22 % случаев зарегистрированы метастазы в лимфатические узлы шеи.

Источником быстрых нейтронов со средней энергией 10–12 МэВ служил нейтронный генератор НГ-12И. Этап нейтронного облучения проводился в режиме мультифракционирования с РОД = 0,3 Гр 2 раза в день с интервалом между фракциями не менее 3 часов до СОД = 2,4 Гр. Доза 2,4 Гр достигалась равными порциями за 8 сеансов. Средняя энергия нейтронов в свободном пространстве составляла 10,5 МэВ, доля гамма-излучения — 4–8 %. Относительная биологическая эффективность соответствовала 14,4 Гр гамма-излучения. Применялся расщепленный курс ЛТ. Больным основной группы курс сочетанной фотонно-нейтронной терапии начинали с фотонного этапа в ЧООД с использованием гамма-терапевтических аппаратов РОКУС–М, АГАТ–Р, медицинских линейных ускорителей электронов Philips SL-15 и SL-20. Фотонный компонент в двух сравниваемых группах проводили в режимах традиционного, динамического гипо- и суперфракционирования ежедневно с включением в зону лучевого воздействия первичной опухоли и путей регионарного метастазирования до суммарной очаговой дозы (СОД) 48–50 ИзоГр.

Нейтронный этап проводили в конце 1-го этапа СПЛИТ курса ЛТ или на 2-м этапе ее радикальной программы. У 4 % больных основной группы этап

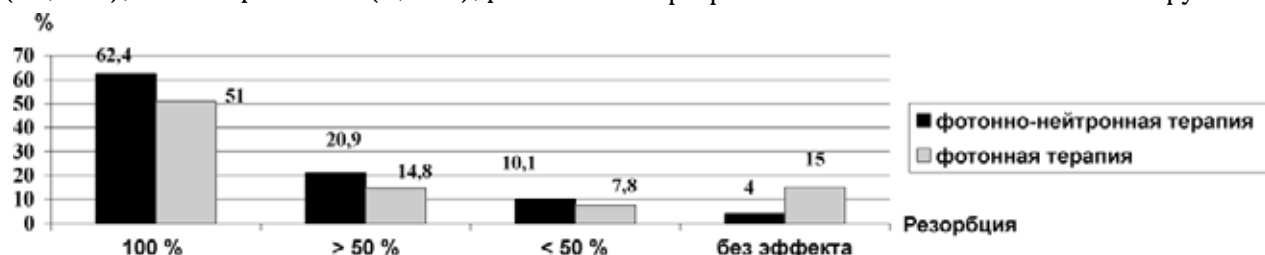


Рис. 1. Общая оценка непосредственных результатов лечения в двух сравниваемых группах

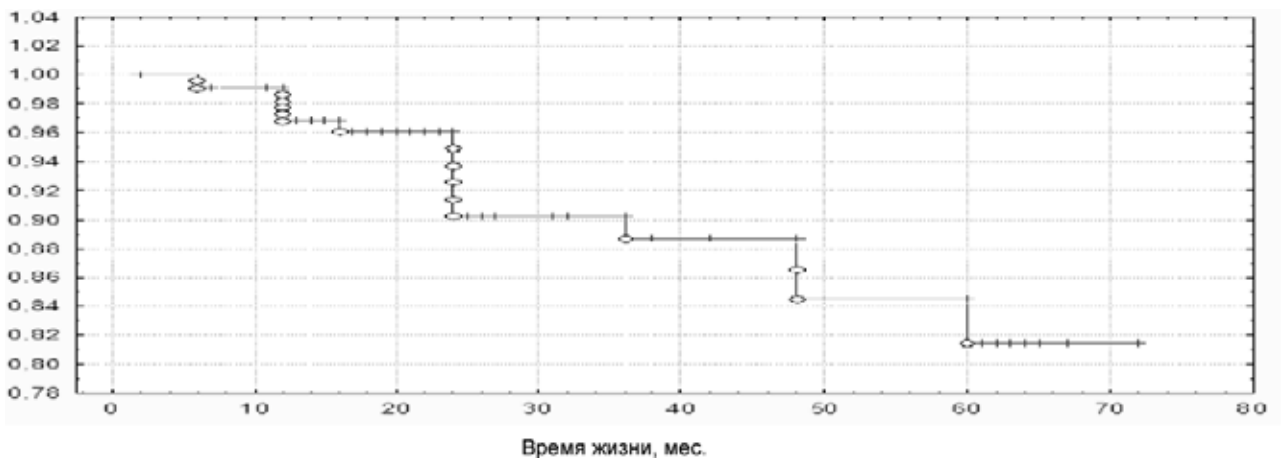


Рис. 2. Обобщение результатов 5-летней выживаемости (статистическая обработка проводилась методом Каплана – Мейера)

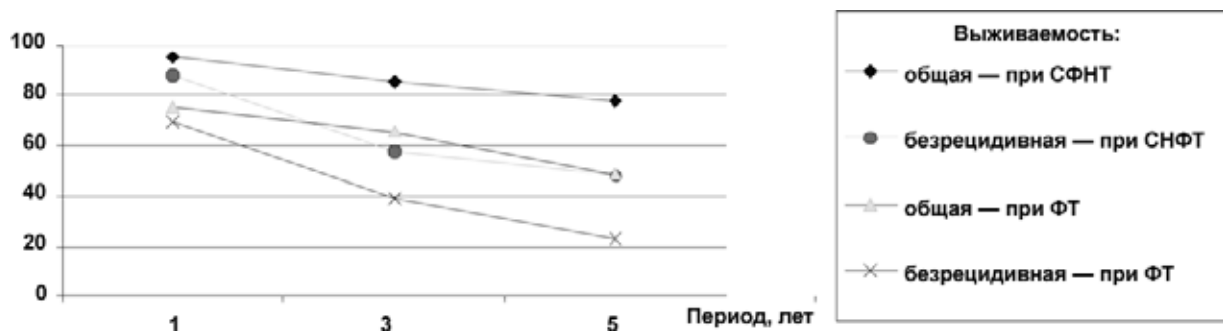


Рис.3. Показатели общей и безрецидивной выживаемости в исследуемых группах

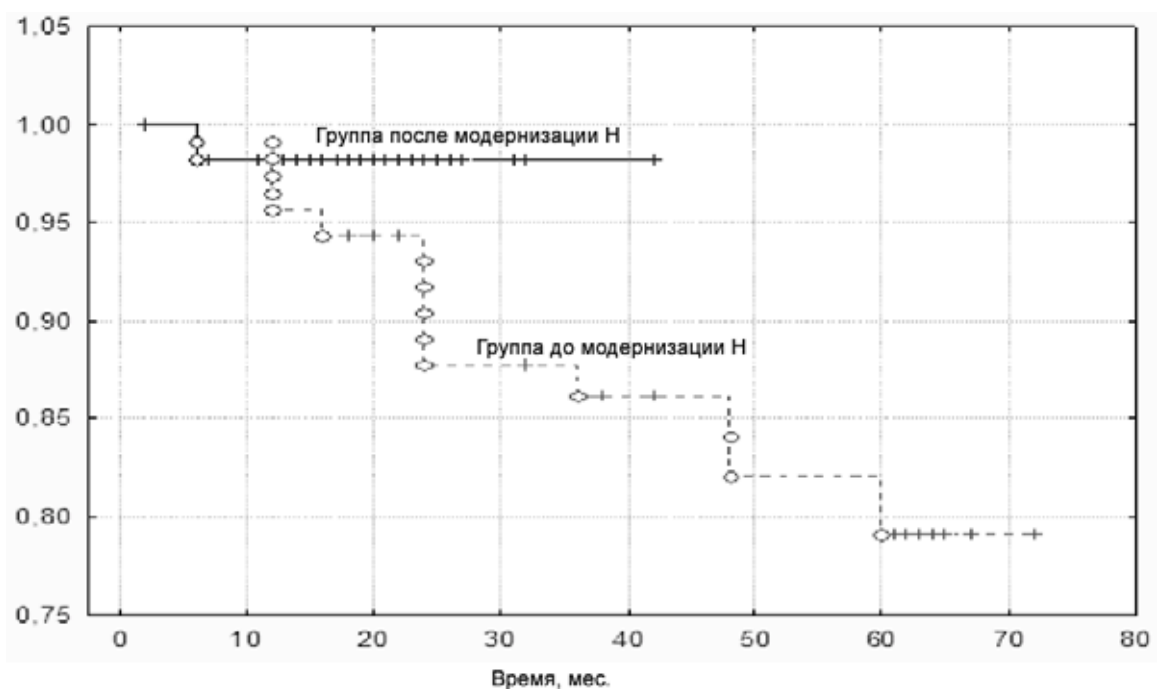


Рис. 4. Оценка однолетней выживаемости больных, получивших СФНТ после реконструкции центра

нейтронной терапии был проведен в начале курса СФНТ (группа больных с опухолью околоушной слюнной железы, после нерадикального хирургического лечения). Вклад нейтронного облучения в суммарную дозу составил 18–25 %. Непосредственно для сеанса нейтронной терапии больных доставляли на территорию РФЯЦ. После окончания курса нейтронного облучения продолжали фотонную терапию в ЧООД.

Выраженная и полная регрессия служила основанием для проведения на 2-м этапе гамма-терапии до эквивалентной дозы. При отсутствии реакции со стороны опухоли выполняли радикальное оперативное вмешательство. В контрольной группе проводили расщепленный курс гамма-терапии при режиме фракционирования и в дозе, не отличающейся (с учетом ОБЭ нейтронов) от используемой в основной группе. Местные лучевые реакции не препятствовали реализации намеченного плана лечения, не ухудшали состояние больных, купировались при проведении противовоспалительной терапии. Пациенты исследуемой группы в 100 % случаев получали курс нейтронной терапии на фоне лазеротерапии расфокусированным лучом ЛНГ-222 для купирования радиоэпителиита.

Этапная общая оценка непосредственных результатов сразу после окончания лечения выявила незначительные отличия в двух сравниваемых группах (рис.1).

Неудовлетворительные результаты получены у больных с крайне запущенным процессом и большими объемами поражения после проведения паллиативных курсов СФНТ. На первый план при этом вступает общая закономерность применения нейтронов: при опухолях больших размеров их эффективность снижается.

Оценка непосредственных результатов по отдельным локализациям, проведенная в 1999–2003 году, показала преимущества сочетанной фотонно-нейтронной в сравнении с гамма-терапией особенно при раке гортани, слизистой щеки и ротоглотки (табл. 1). На порядок ниже результаты СФНТ при опухолях головного мозга и пазух носа.

Таблица 1

Непосредственные результаты сочетанной фотонно-нейтронной терапии по отдельным локализациям

СФНТ, резорбция, %			Локализация опухоли	Гамма-терапия, резорбция, %		
100	> 50	< 50		100	> 50	< 50
80	13	7	Гортань	43	23	34
83	13	4	Слизистая щеки	46	26	28
83	13	4	Ротоглотка	47	37	14
80	7	13	Язык	67	23	10
87	0	13	Пазухи носа	83	10	7
0	29	71	Головной мозг	0	13	87

Отдаленные обобщенные результаты лечения оценены у 270 больных (только пациентов, получавших лечение до модернизации комплекса) (рис. 2). Общая 1-летняя выживаемость больных прошедших курс СФНТ составила 95 %, 2-летняя — 87%, 3-летняя — 86 %, 4-летняя — 82 %, 5-летняя — 78 %. Общая 1-летняя безрецидивная выживаемость составила 88 %, 3- и 5-летняя — 58 и 48 % соответственно (рис. 3). Рецидивы заболевания в подавляющем большинстве случаев возникали в первые 2 года после окончания лечения.

Примерно в 2 раза хуже оказались результаты лечения аналогичных больных по традиционным методикам в группе сравнения. Показатели актуальной пятилетней общей и безрецидивной выживаемости в этой группе составили соответственно 49 и 23 % (рис. 3).

Мы сравнили результаты 5-летней выживаемости в группе СФНТ и группе контроля с результатами, полученными учеными в других центрах РФ: НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН и МРНЦ РАМН (табл. 2).

Таблица 2

Показатели общей и безрецидивной 5-летней выживаемости в трех центрах нейтронной терапии

Центр нейтронной терапии РФ	5-летняя выживаемость, %			
	общая		безрецидивная	
	СФНТ	ФТ	СФНТ	ФТ
НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН (Томск)	62,5	14,3	37,7	10,1
МРНЦ РАМН (Обнинск)	89,2	65,2	62,7	42,9
Уральский центр нейтронной терапии (Снежинск)	78	49	48	23

Учитывая высокую эффективность данной методики и ежегодное увеличение потребности в таком высокотехнологичном методе лечения, в 2001 г. было подготовлено техническое задание по модернизации комплекса. Основная цель — увеличение тока пучка ионов на мишень, что позволило увеличить мощность дозы и сместить пик максимума ионизации вглубь вещества. На сегодняшний день это один из самых мощных нейтронных генераторов в мире. Благодаря реконструкции центра пропускная способность возросла до 250–300 человек в год. С 2005 по 2007 год нейтронную терапию получили 283 пациента. Общая 1-летняя выживаемость в этой группе составила 98 % (n = 115). Но запущенность процесса пациентов среди них составила 80 %, что на 10 % больше по сравнению с группой больных, получивших СФНТ до модернизации комплекса. Оценка 1-летней выживаемости методом Каплана–Мейера указывает на благоприятный прогноз в дальнейшем в ходе исследования.

Мы изучили характер и частоту лучевых реакций среди больных, получивших этап нейтронной терапии при злокачественных новообразованиях головы и шеи. У 85 % из 100 пациентов, направленных в центр с уже

развившимися лучевыми реакциями после этапа фотонной терапии, эти реакции после окончания нейтронного этапа не прогрессировали. Отмечено усиление: у 8 % — мукозита ротоглотки, у 2 % — перихондрита, в 5 % случаев развилась кожная эритема, обусловленная сменой тритиевой мишени на момент лечения и глубоко залегающей опухолью.

Таким образом, обобщая результаты анализа проведенного исследования, можно сделать вывод, что сочетанная фотонно-нейтронная терапия является актуальной и перспективной медицинской технологией, имеющей важное научно-практическое значение. По критерию оценки непосредственных и отдаленных результатов лечения эта методика со вкладом нейтронов в СОД до 25 % позволяет повысить 5-летнюю безрецидивную выживаемость до 48 %, не превышая уровень толерантности окружающих опухоль нормальных тканей. Применение СФНТ создает условия для проведения органосохраняющего лечения, и существенного сокращения сроков терапии.

А.В. Важенин¹,
А.А. Фокин, А.В. Привалов, Д.В. Доксов²,
А.С. Доможирова³, В.Н. Шевченко¹,
М.Г. Москвичева⁴, Н.В. Бломквист¹,
Д.А. Важенина², В.А. Левит³

¹ Челябинский областной онкологический диспансер — Клиническая база РНЦРР Росздрава, проблемная научно-исследовательская лаборатория «Радиационная онкология» Южно-Уральского научного центра РАН,

² Челябинская государственная медицинская академия,

³ Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования,

⁴ Министерство здравоохранения Челябинской области

Пути регулирования онкологической ситуации в условиях высокой заболеваемости (на модели Челябинской области) Methods of regulating oncological situation under the conditions of high morbidity (using the model of Cheliabinsk region)

В настоящее время проблемы онкологии приобретают все большую значимость в обществе, широко обсуждаются и остаются в центре внимания в силу постоянного и повсеместного роста заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО), высокой смертности и инвалидизации пациентов [1–3]. Сегодня онкологические заболевания по праву отнесены в группу социально-значимых болезней: на первом году жизни с момента установления онкологиче-

ского диагноза в Российской Федерации умирает каждый третий пациент (около 33 % в 2005 г.) [4–6].

В структуре лидирующих локализаций по частоте выявления рака основные позиции занимают: легкие, кожа, желудок и грудная железа [7–9]. Подобная тенденция отмечается повсеместно в РФ, но, к сожалению, на профилактических осмотрах ЗНО выявляется лишь в 12–13 % [10–13]. При этом в минимальном количестве случаев выявляются опухоли так называемых «визуальных» локализаций: рак легкого (так как зачастую не соблюдается периодичность флюорографических обследований населения), грудной железы (выявляется не более чем в 25 % случаев); губы — до 20 %; щитовидной железы и полости рта — не более, чем в 10 % случаев [14–16]. Эти факты указывают на низкую онкологическую настороженность не только самих пациентов, но и врачей общей лечебной сети — звена первичного контакта с онкологическим пациентом [9, 17, 18]. Длительные хождения по специалистам и отсутствие стандартизованных подходов на догоспитальном этапе приводят к увеличению показателя первичной запущенности онкологических заболеваний [19–21].

Онкологическая заболеваемость — величина, которая не зависит от умения и знаний врача. Поэтому основными путями решения задачи является повышение эффективности лечения и увеличения продолжительности жизни онкологического пациента, а также изменение структуры стадийности выявляемых опухолей, то есть ранняя диагностика новообразований за счет проведения комплекса эффективных организационных мероприятий [22–24].

Челябинская область является одной из неблагоприятных территорий России в связи с высоким уровнем заболеваемости ЗНО, ежегодно превышающей общероссийский показатель на 20–25 %. За последние пятьдесят лет заболеваемость в области выросла с 45 до 380 случаев на 100 тысяч населения, то есть почти в 8,5 раза. Ежегодный темп прироста заболеваемости раком в Челябинской области составляет в среднем 2,9 %, тогда как по РФ не превышает 1,6 %. В 2005 г. Челябинская область занимала первое место по заболеваемости в Уральском Федеральном округе и шестое — в РФ (в 2004 г. — седьмое). Ежегодно здесь заболевает ЗНО более 13 тысяч человек и умирает более 8 тысяч. Инвалидизация населения области от онкологических заболеваний составляет около 16 %, тогда как по РФ в среднем — 10,5 %. Почти 50 % пациентов приходят на первый прием к онкологу с распространенными (III и IV) стадиями заболевания (49,7 %), причем половина из них на момент первого обращения — с отдаленными метастазами (IV стадия) и 50 % пациентов с III и IV стадией имеют рак визуальных локализаций.

Основной вклад в заболеваемость ЗНО в области делают города с развитой горнодобывающей и химической промышленностью (Магнитогорск, Копейск, Коркино, Верхний Уфалей, Южно-Уральск). В этих территориях частота развития онкологической

патологии максимальная и значительно превышает среднеобластной показатель, составляя более 400 случаев на 100 тысяч населения.

Прямой экономический ущерб от онкологических заболеваний (лечение пациентов, смертность от ЗНО) по Челябинской области составляет около 95 млн руб., тогда как косвенный (листы временной и стойкой нетрудоспособности и т.п.) — более 280 млн руб. в год. Эти затраты через пять лет прогнозируемо увеличатся минимум в два раза.

Вышеперечисленные факты характеризуют сложившуюся ситуацию как неблагоприятную и требуют незамедлительного реагирования в плане управления и эффективного регулирования обстановки. Важными моментами этого процесса нам видятся: социальная реклама, направленная на обращение к официальной медицине и раннюю диагностику новообразований, адекватная организация онкологической службы, повышение уровня онкологической настороженности врачей общей практики, использование высоких технологий и стандартизация лечения. Описанный комплекс мероприятий начал проводиться в Челябинской области с 2005 г. и на сегодняшний день мы можем с уверенностью говорить о его эффективности.

В течение 2005–2006 гг. сотрудниками Челябинского областного онкологического диспансера (ЧООД) совместно с кафедрой онкологии и радиологии Уральской государственной медицинской академии дополнительного образования (УГМАДО) для средств массовой информации (газет, общедоступных журналов, каналов местного радиовещания и телевидения) были подготовлены и запущены блоки так называемой «социальной рекламы», посвященной пропаганде здорового образа жизни, в том числе и пропаганде пристального внимания населения к своему здоровью, направленной на обращаемость пациентов за помощью в официальную медицину и на раннюю диагностику опухолевых заболеваний.

Вторым важным моментом улучшения работы онкологической службы является эффективное методическое руководство. Так, в свете приказа Министерства здравоохранения Челябинской области (МЗ ЧО) от 16 февраля 2005 г. №61 в территориях были открыты женские и мужские смотровые кабинеты. Идейное руководство осуществлялось организационно-методической службой ЧООД. Параллельно с этим, в территориях с высоким уровнем заболеваемости была приведена в действие программа онкоскрининга с использованием специально разработанных анкет, легко применимых для компьютерной обработки. Впервые программа стартовала в Еткульском районе Челябинской области. В ходе работы были разработаны критерии определения групп риска по онкологическим заболеваниям, которые по итогам анкетирования были реально выделены и оценены. Заключительным этапом работы программы является выдача рекомендаций по дальнейшей тактике ведения групп повышенного риска.

Следующей точкой приложения профилактической онкологии в плане ранней диагностики опухолевых заболеваний нам видится повышение уровня онкологических знаний и онкологической настороженности врача первичного звена. Начальным этапом явилось анкетирование медицинских работников с целью определения их ориентации в сложившейся онкологической ситуации. Разработанная схема была отработана в Аргаяшском районе Челябинской области в 2005 г. Оказалось, что только 66,7 % сельских медработников участвуют в ежегодных целевых профилактических осмотрах, а 16,6 % опрошенных ответили, что в осмотрах не участвуют и даже о них не знают. Информация о ситуации с заболеваемостью онкологическими болезнями не доступна для 78,6 % опрошенных врачей и 81,4 % средних медработников. Кроме того, 46,7 % врачей и 44,4 % средних медработников указали на необходимость в повышении уровня знаний по вопросам ранней диагностики ЗНО. Поэтому в ходе работы кафедрой онкологии и радиологии УГМАДО был разработан курс лекций для врачей неонкологических специальностей, включающий в себя разъяснение базовых понятий онкологии и организационно-методических моментов ранней диагностики ЗНО основных локализаций. Подобные однодневные семинары были проведены в период с августа 2005 г. по октябрь 2006 г. включительно в 29 территориях Челябинской области. Всего подобные семинары посетили 1233 слушателя, среди которых оказалось 965 врачей различных специальностей (78,3 % от общего числа слушателей) и 268 средних медицинских работников (21,7 %).

Сегодня онкологию невозможно представить без высокотехнологичных методик лечения и диагностики. Онкологическая служба Челябинской области располагает уникальными отделениями и центрами, созданными на базе Челябинского областного онкологического диспансера. Пациенты имеют возможность лечиться в профильных отделениях, таких как онкоурология, офтальмоонкология. В центре онкоангиохирургии проводятся успешные сосудистые операции по поводу атеросклеротического стеноза артерий, что раньше часто становилось причиной отказа от радикальных операций в онкологии. В партнерстве с центрами военно-промышленного комплекса родились и были претворены в жизнь идеи создания центра нейтронной терапии для лечения радиорезистентных и рецидивных опухолей, центра термолучевой терапии злокачественных новообразований предстательной железы III и IV стадий, рака прямой кишки, рака шейки матки. В диспансере создан центр пластической хирургии, где с успехом выполняются восстановительные операции после обширных оперативных вмешательств; центр паллиативной медицины, где используется новейшая разработка радиологии — системная лучевая терапия стронцием-89 при множественных метастазах в кости; центр фотодинамической терапии. Данные технологии, способные положительно повлиять на прогноз и исход заболевания, стали

широко доступными для онкологических пациентов Челябинской области и являются залогом успешного и качественного лечения.

Работая в условиях высокой информатизации, чрезвычайно важно выбирать и использовать отработанные, доступные, стандартизованные подходы к ведению, наблюдению и лечению онкологических пациентов. Челябинские онкологи в своем распоряжении сегодня имеют третье переработанное издание Стандартов лечения злокачественных новообразований (утверждено приказом МЗ ЧО от 14.10.2005, № 364). Подобные стандарты призваны обеспечить необходимый оптимум качественной помощи онкологическому пациенту, упростить выбор адекватного метода лечения в зависимости от клинической ситуации и создать ситуацию экономической выгоды.

По итогам социальной рекламы, проводимой ЧООД через телерадиовещательные каналы и на страницах газет, количество активных обращений пациентов за консультацией онколога на конец 2006 г. возросло на 75 % в сравнении с периодом 2000–2004 гг. (2625 и 4605 активных обращений в год в среднем соответственно).

Итогом профподготовки медработников первичного звена явились обнадеживающие данные по изменению стадийности выявления ЗНО: в 2005 г. по сравнению с предыдущими годами снизилась доля III стадии (до 24,8 %) при первичном обращении и увеличилась доля I–II стадий (до 45,8 %), уменьшилась летальность на первом году (до 32,2 %).

По данным онкоскрининга, проведенного в Еткульском районе Челябинской области в 2005 г., обследованные пациенты были разделены по группам, в зависимости от степени риска развития ЗНО. Нулевую группу риска составили 66,6 % человек от общей группы, которые по данным скрининга не требуют дообследования. Первую группу риска составили 1,1 % человек — дополнительно выявленные больные, состоявшие ранее на учете у онколога. Вторую группу риска составили 5 % обследованных, они подлежат взятию на учет с предопухолевыми заболеваниями. Третья группа риска — 27,3 % — это люди, которые нуждаются в углубленном обследовании на онкопатологию.

Подобное анкетирование позволило в короткие сроки получить весомую информацию о состоянии здоровья значительного контингента лиц (около 9 тыс. чел.). В сравнительном аспекте проведение программы онкоскрининга медперсоналом первичного звена анкетным методом оказалось более эффективным и малобюджетным мероприятием, нежели организация выездных консультаций (профосмотров) специализированными бригадами онкологов ЧООД, практикуемых ранее. Поэтому планируется тиражирование программы онкоскрининга и в других районах Челябинской области.

К сожалению, были отмечены и отрицательные моменты: скептическое отношение к проводимой работе среди населения, низкая явка на осмотры. На-

селение оказалось психологически не готово к активным контактам с онкологом (влияние канцерофобии, радиофобии). Медперсонал также проявил свою незаинтересованность в проведении программы. Был отмечен низкий первоначальный уровень онкологической подготовки медработников.

Важным результатом является то, что на начало 2005 г. на учете в ЧООД состоит 69,0 тысяч человек с ЗНО, причем 50,4 % пациентов из этого числа живут пять и более лет после специального лечения (по РФ этот показатель ниже и составляет 49,4 %). Эти цифры указывают на адекватный подход к организации лечебного этапа, который обеспечивает закрепленный во времени клинический эффект, а также на целесообразность использования современных диагностических и лечебных подходов с внедрением в практику инновационных технологий.

Таким образом, с целью повышения эффективности работы онкологической службы в условиях высокой заболеваемости ЗНО целесообразно применять комплексное воздействие на основные составляющие проблемы: пациента — онкоскрининг и социальная реклама, врача первого контакта — повышение уровня практических онкологических знаний, врача-онколога — внедрение новых технологий и стандартизованных подходов в практику онкологических учреждений.

Основными положительными моментами проводимых организационных мероприятий являются: изменение стадийности ЗНО при первичном выявлении в сторону увеличения ранних стадий (I и II стадии), уменьшения частоты выявления распространенных (III стадии) и запущенных (IV) процессов.

Разработанная анкетная форма опроса населения, легко применимая для компьютерной обработки, способна выявлять группы риска по заболеваемости ЗНО, пригодна для использования на догоспитальном этапе в широком круге территорий РФ.

Подводя итог сказанному, необходимо отметить, что усилия по улучшению онкологической ситуации в области не были напрасными: несмотря на лидирующие позиции по заболеваемости ЗНО (6-е место), Челябинская область сегодня находится на 18-м месте по смертности от онкологических заболеваний, тогда как в 1990 г.: 14-е место по заболеваемости и 7-е по смертности в РФ. Эти факты, несомненно, указывают на правильность выбранного пути, по которому идет развитие онкологической службы Челябинской области.

Литература

1. Важенин А.В. Современное состояние и перспективы развития клинической онкологии в Челябинской области. — Челябинск, 2001. — 44 с.
2. Важенин А.В. Состояние онкологической ситуации и перспективы развития онкологической службы в Челябинской области / А.В. Важенин, Н.А. Шаназаров // Актуальные вопросы клинической медицины: Сб. науч. тр., посвященных 100-летию П.М. Тарасова / Под ред. В.А. Привалова. — Челябинск, 2001. — С. 38.
3. Важенин А.В. Современное состояние онкологической ситуации в Челябинской области / А.В. Важенин,

- Н.А. Шаназаров // Онкология: материалы конф. (Тюмень, 22–23 нояб. 2001 г.). — Тюмень, 2000. — С. 4.
4. Важенин А.В. Онкоэпидемиологическая ситуация в Челябинской области / А.В. Важенин, В.Н. Шевченко // Проблемы экологии, экологического образования и просвещения в Челябинской области: Тез. докл. VI регион. науч.-практ. конф. (Челябинск, 18–19 апр. 2002). — Челябинск, 2002. — С. 89.
 5. Важенин А.В. Распространенность злокачественных новообразований на Южном Урале / А.В. Важенин, В.Н. Шевченко, Э.С. Гайфулин // Вклад радиационных и нерадиационных факторов в онкологическую заболеваемость населения Уральского региона / Под ред. А.В. Важенина. — Челябинск: Иероглиф, 2003. — С. 5.
 6. Трапезников Н.Н. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ / Н.Н. Трапезников, Е.М. Аксель. — М.: РОНЦ им. И.И. Блохина РАМН, 2001. — 296 с.
 7. Шаназаров Н.А. Онкозаболеваемость населения Челябинской области / Н.А. Шаназаров, А.В. Важенин, В.Н. Шевченко // Комплексная лучевая диагностика социально значимых заболеваний: Матер. науч.-практ. онкол. конф. — Челябинск, 2003. — С. 29.
 8. Шаназаров Н.А., Важенин А.В., Шевченко В.Н. // Тюмен. мед. журн. — 2003. — № 3–4. — С. 20.
 9. Шаназаров Н.А., Фокин А.А., Важенин А.В. // Комплексная лучевая диагностика социально значимых заболеваний: Матер. науч.-практ. онкол. конф. — Челябинск, 2003. — С. 31.
 10. Важенин А.В., Шаназаров Н.А., Кузнецова О.В. // Вестн. ЧРО «Молодежь и наука» МААНОИ. — 2002. — № 2–3. — С. 78.
 11. Доможирова А.С., Важенин А.В. // Вестн. ЧРО «Молодежь и наука» МААНОИ. — Челябинск, 2002. — № 2–3. — С. 82.
 12. Доможирова А.С., Важенин А.В., Шаназаров Н.А. Собр. технол. и пробл. поликлинической помощи // Матер. конф., посвященной 30-летию МУЗ ГКП №5 (Челябинск, 25 окт. 2001 г.). — Челябинск: Иероглиф, 2001. — С. 97–99.
 13. Шаназаров Н.А., Важенин А.В., Игнатова Н.В. // Тюмен. мед. журн. — 2003. — № 3–4. — С. 66.
 14. Важенин А.В., Игнатова Н.В., Шаназаров Н.А. // Сб. науч.-практ. тр., посвященных 50-летию юбилею ГКБ №9, 2002. — С. 93.
 15. Важенин А.В., Шаназаров Н.А. // Паллиатив. мед. и реабилит. — № 3 (II)-4. — 2002. — С. 46.
 16. Васильченко М.В., Ключина О.Н., Доможирова А.С. // Стандартизация в онкологии: тр. ассоц. онкол. Челябинской обл. за 2000–2002 гг. / Под ред. А.В. Важенина. — Челябинск: Иероглиф, 2002. — С. 76–77.
 17. Важенин А.В., Фокин А.А., Шаназаров Н.А. // Проблемы последипломного образования врачей-кадров. — Ташкент, 2002. — С. 107.
 18. Шаназаров Н.А., Фокин А.А., Важенин А.В. // Тюмен. мед. журн. — 2003. — № 3–4. — С. 47.
 19. Важенин А.В., Шевченко В.Н., Гайфулин Э.С. // Вклад радиационных и нерадиационных факторов в онкологическую заболеваемость населения Уральского региона / Под ред. А.В. Важенина. — Челябинск: Иероглиф, 2003. — С. 9.
 20. Кашкарёва М.А., Румянцев А.П., Важенин А.В. // Актуальные вопросы организации и развития раковых регистров: Матер. междунар. симпози. — СПб, 1998. — С. 80–82.
 21. Шевченко В.Н., Важенин А.В., Абрамова Н.Н. // Вклад радиационных и нерадиационных факторов в онкологическую заболеваемость населения Уральского региона / Под ред. А.В. Важенина. — Челябинск: Иероглиф, 2003. — С. 140.
 22. Важенин А.В., Клипфель А.Е., Шевченко В.Н. // Иероглиф. — 1999. — № 8. — С. 2–4.
 23. Важенин А.В., Клипфель А.Е., Шевченко В.Н. // Урал. мед. обозрен. — 2000. — № 3–4. — С. 12.
 24. Важенин А.В., Анищенко И.С. // Онкология-98. — Челябинск, 1998. — С. 3.

А.В. Ваккер

ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»,
Минск, Республика Беларусь

Проспидин при химиолучевом лечении больных раком грушевидного синуса Prospidin in chemoradiation treatment for pyriform sinus cancer

Лечение рака грушевидного синуса (РГС) до настоящего времени является сложной задачей, поскольку несмотря на возможность визуальной диагностики заболевания, 80 % больных обращаются за помощью с распространенными процессами [1, 2]. Опухоли гортаноглотки относятся к прогностически неблагоприятным в связи с низкой эффективностью лечения, калечащим характером операций, высокой частотой рецидивирования первичного очага, регионарного и отдаленного метастазирования. Лучевая терапия (ЛТ) при I–II стадиях этого заболевания позволяет излечить не более 5–20 % больных [3, 4]. Оперативным путем излечение достигается в 20–60 % случаев [2, 5–7]. Однако после калечащих операций часто образуются обширные дефекты глотки, а частота рецидивов первичного очага и регионарных метастазов достигает 50–60 % [1, 8].

В связи с возобновлением производства препарата «Проспидин», целью настоящего исследования стало изучение отдаленных результатов химиолучевой терапии (ХЛТ) с проспидином больных раком гортаноглотки.

В период с 1978 по 1995 г., с целью улучшения результатов консервативного лечения больных РГС, проспидин использован у 77 пациентов. Для сравнения мы изучили также результаты лечения 82 больных с РГС, получавших только ЛТ.

Среди 77 получивших ХЛТ с проспидином, мужчин — 75, женщин — 2. Возраст больных: 30–39 лет — 1 больной; 40–49 лет — 18; 50–59 лет — 54 и 70 лет и старше — 4. Распространенность процесса определялась по системе TNM 1998 г.: T1 — 1 (1,3 %) пациент; T2 — 9 (11,7 %); T3 — 46 (59,7 %); T4 — 21 (27,3 %). У 70,1 % имелись также регионарные метастазы: N1 — у 33 (61,1 %); N2 — у 9 (16,7 %) и N3 — у 12 (22,2 %) человек. У 18 (23,4 %) пациентов опухоли локализовались только в области грушевидного синуса (ГС), у 42 (54,5 %) — из ГС они распространялись на различные отделы гортани и у 17 (22,1 %) из ГС прорастали в гортань и различные отделы глотки. При морфологическом исследовании верифицирован плоскоклеточный ороговевающий (78,2 %) или неороговевающий (11,8 %) рак.

В контрольной группе все — мужчины. Распространенность процесса соответствовала: T1 — у 3 (3,7 %) человек; T2 — 4 (4,8 %); T3 — 49

(59,8 %); T4 — 26 (31,7 %) человек. У 64 (78 %) больных имелись регионарные метастазы: N1 — у 36 (56,2 %); N2 — 22 (34,4 %) и N3 — 6 (9,4 %) человек. У 29 (35,4 %) больных опухоли не распространялись за пределы ГС, у 46 (56,1 %) — прорастали в гортань и у 7 (8,5 %) распространялись также на различные отделы гортано- и ротоглотки. У всех наличие опухоли верифицировано морфологически. У 11 человек имелись сопутствующие заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы и легких.

Приведенные данные свидетельствуют, что по основным клиническим показателям больные в обеих группах отличаются незначительно и могут быть сравнимы.

Проспидин вводили в/м или в/в за 1–3 часа до лучевого лечения по 50 мг. Каждые 2–3 дня разовую дозу препарата увеличивали на 50 мг до 200 мг. Лучевое лечение больных основной и контрольной групп осуществлялось на телегамма-аппаратах по классической методике 2 Гр × 5 раз в неделю до СОД 70 Гр.

В результате ХЛТ с проспидином первичный очаг в течение 2–10 лет излечен у 28 (36,4 %): T1 — у 1 человека; T2 — 5 (17,6 %); T3 — 15 (53,6 %) и T4 — 7 (25 %). Рецидивы опухоли возникли в 39 (50,6 %) случаях. Причем в 16 (22,1 %) из них возникли только рецидивы первичного очага, в 17 (43,6 %) — с ростом опухоли возобновился и рост регионарных метастазов, а у 6 (15,4 %) пациентов диагностирован рост опухоли, регионарных и отдаленных метастазов. В первое полугодие рецидивы опухолей развивались у 57,6 % леченных, а у 36,4 % — после 6 месяцев.

Общее состояние больных анализируемой группы до начала лечения было удовлетворительным, но у 21 (27,3 %) пациента имелись сопутствующие заболевания. Наблюдались реакции двух видов: от воздействия ионизирующего излучения и от проспидина. Лучевые эпителииты развивались при 25–40 Гр телегамма-терапии и около 3000 мг проспидина. По мере увеличения суммарной дозы препарата процент больных с эпителиитами уменьшался, т.е. возникновение эпителиитов с суммарной дозой проспидина не связано. Поздние лучевые осложнения у больных не диагностированы. Реакции на проспидин были незначительны и своеобразны. В первые 3–4 дня введения препарата у больных наблюдалась тошнота, легкая рвота, слабость (11,7 %); позднее возникали парестезии пальцев рук, языка и губ, кожный зуд у 9 (11,7 %) человек; протеинурия и почечная колика — у 9 (11,7 %), лейкопения и другие изменения крови у 2 (3,9 %). У большинства парестезии появились после приема 2–3 г проспидина. При появлении реакций введение препарата прерывалось и они в основном быстро проходили без лечения. После исчезновения названных симптомов введение препарата возобновлялось с 50 мг и не увеличивалось более 100 мг. В случае повторения реакций введение проспидина

прекращалось. Уменьшить разовую дозу проспидина пришлось у 5 (6,4 %) человек и прекратить его введение раньше рекомендуемой дозы — у 25 (32,5 %). Ни в одном случае проспидин не вызвал тяжелых осложнений, угрожающих жизни. Прерывать или прекращать лучевое лечение из-за реакций на проспидин не приходилось. Следует отметить, что у больных с сопутствующими заболеваниями частота и интенсивность реакций практически не отличалась от таковых у остальных пациентов.

В контрольной группе в результате проведенного лучевого лечения первичный очаг излечен у 20 (24,4 %) больных, рецидивы опухоли развились у 51 (62,2 %), рецидивы метастазов — у 9 (10,9 %). У 42 (82,4 %) рецидивы диагностированы в течение первых 6 месяцев, 7 (13,7 %) в течение второго полугодия и только у 2 (3,9 %) — на втором году жизни.

Сравнение эффективности лучевого (излечено 24,4 ± 4,7 %, рецидивы опухолей у 62,2 %) и химиолучевого лечения с проспидином (излечены 36,4 ± 5,4 %, рецидивы у 50,6 %) больных РГС свидетельствует, что проспидин на 10 % улучшает результаты лечения первичного очага и на 5 % уменьшает число регионарных метастазов, возникающих после лечения. Результаты лечения коррелируют с распространенностью процесса, локализацией опухоли и наличием регионарных метастазов. Препарат прост в применении, хорошо переносится больными, не ухудшает их общего состояния, не вызывает тяжелых осложнений, угрожающих жизни. Малая токсичность проспидина, отсутствие тяжелых реакций со стороны крови, свидетельствуют о возможности его амбулаторного применения.

Литература

1. Бойков В.П., Струков И.Г. Химиолучевое лечение рака гортаноглотки. Эпидемиология, диагностика и лечение больных раком полости рта, языка и глотки: Сб. науч. тр. // Под ред. Ю.С. Сидоренко, П.В. Светицкого. — Ростов н/Д, 1999. — С. 81–85.
2. Решетов И.В., Чиссов В.И., Трофимов Е.И. Рак гортаноглотки. — М., 2006. — С. 280.
3. Гладылина И.А., Алиева Б.М., Голдобенко Г.В. // *Вопр. онкол.* — 2000. — Т. 46, №1. — С. 44–49.
4. Маджидов М.Г., Азизан Р.И. // *Вестн. Рос. онкол. науч. центра им. Н.Н. Блохина.* — 2003. — № 4. — С. 33–36.
5. Константинова М.М. // *Практич. онкол.* — 2003. — Т. 4, №1. — С. 25–30.
6. Prades J.M., Sehmitt T.M., Timoshenko A.P. et al. // *Arch. Otolaryng.-Head and neck surgery.* — 2002. — Vol. 128, № 4. — P. 384–389.
7. Worden F.P., Urba S.G. // *ASCO.* — 2002. — P. 952.
8. Павлюк Д.Ю., Бойков В.П., Гладылина И.А. и др. *Возможности органосохраняющего лечения рака гортаноглотки // Тез. докл. III съезда онкологов СНГ.* — Минск, 2004. — С. 15–16.

Т.О. Васильченко, В.І. Конанихін,
Л.Л. Русанова, О.П. Ярова

*Сумський обласний клінічний онкологічний
диспансер*

Результати комбінованого лікування місцево-поширеного раку носоглотки The results of multimodality treatment for local nasopharyngeal cancer

Проблема діагностики раку носоглотки є актуальною, оскільки у 70–80 % хворих лікування починається у III–IV стадіях захворювання. Першим та єдиним симптомом хвороби в 50 % випадків є збільшення лімфатичних вузлів на шії. Аналіз причин пізньої діагностики на клінічному матеріалі Сумського клінічного онкологічного диспансеру продемонстрував таке: низький рівень знань про пухлинні ураження носоглотки (виділення з носу тривалий час вважають за риніт, гайморит, зі спробами лікуватися теплом) як у сільського, так і у міського населення, недостатність інформування про здоровий спосіб життя та сучасні досягнення онкологічної науки щодо профілактики та лікування новоутворів носоглотки, виникнення почуття страху та приреченості у пацієнтів при встановленню діагнозу і, як наслідок — відмова від операції та важкий психоемоційний стан хворого.

Пізня діагностика також відбиває низьку онкоємність лікарів загальної лікувальної мережі та вузьких спеціалістів (оториноларингологів, окулістів, невропатологів), а також складність проведення диференційної діагностики (трактування рентгенологічних та морфологічних досліджень), ігнорування додаткових методів (відбитки, біопсія, зіскріб, пункція). Лікарі не завжди беруть до уваги можливість синхронної та метакронної полінеоплазії.

Зазначене становить лише деякі аспекти складності пізньої діагностики раку носоглотки (РН), усунення яких сприятиме росту кількості вилікуваних пацієнтів та поліпшенню якості їх життя.

За 5 років нами було обстежено 28 хворих на РН.

Основним методом діагностики РН є ендоскопічний, який дозволяє в 94 % випадках розпізнати його, тоді як при оториноларингологічному обстеженні висновок про наявність раку отримують лише в 49 % випадків.

Оскільки при РН практично виключена можливість хірургічного лікування як основного методу, на перший план виходять консервативні методи лікування, такі як хемо- та променева терапія.

Променева терапія (ПТ) показана практично всім хворим зі злоякісними пухлинами носоглотки, задовільно переноситься, зазвичай не тягне за собою тяжких ускладнень і, як правило, дає сприятливі результати.

Променева терапія може бути проведена в 2 варіантах:

лише зовнішнє опромінення;

комбінація зовнішнього опромінення з внутріпорожнинним.

Були досліджені 28 хворих, розподілених на 3 групи:

1. Пацієнти, які отримували хемотерапію до, під час та після ПТ (8 хворих — стадія III група II, T3N1M0);

2. Хворі, що отримували поєднану ПТ (2 хворих — стадія III група II, T3N0M0);

3. Контрольна група — пацієнти, яких опромінювали дистанційним методом (18 — стадія II група II, T3N0M0). В свою чергу, цю групу розподілили на 3 підгрупи:

а) традиційне лікування з використанням двох протилежних полів розміром 6 × 8 см (7 хворих);

б) хворі, яких опромінювали двома симетрично розташованими полями 5 × 6 см під кутами 30–45° до продольної осі голови (6 осіб);

в) укрупнене фракціонування (5 хворих).

Повного клінічного ефекту було досягнуто у 17 хворих (60,7 %). З них у першій групі — у 3 (17,6 %), у другій групі — в 1 (5,8 %). В третій групі були отримані такі результати:

а) 5 хворих (29,4 %);

б) 4 (23,5 %);

в) 4 (23,5 %).

Трирічна виживаність незалежно від методу лікування склала 67,8 % (19 пацієнтів). З них:

в групі 1 — 5 хворих (26,3 %);

в групі 2 — 1 (5,3 %);

в групі 3 по підгрупах:

а) 5 (26,3 %);

б) 3 (15,8 %);

в) 5 (26,3 %).

Це дозволяє зробити такі практичні висновки: достатня радіочутливість більшості пухлин носоглотки, добра регенераційна здатність тканин носоглотки дозволяють за допомогою методу зовнішнього опромінення підвести до пухлини дозу, яка в більшості випадків достатня для повної резорбції новоутвору. При цьому укрупнене фракціонування (3 Гр) протягом 2 тижнів, 3-тижнева перерва і повторний курс підвищують трирічну виживаність та знижують витрати на ліжко-день. Лише у невеликої частини хворих у зв'язку з неповним ефектом дистанційного опромінення виникає необхідність використання додаткового внутріпорожнинного опромінення для локального підвищення дози в обмеженому обсязі або додаткового проведення курсу хемотерапії.

При цьому необхідно відзначити, що додаткові методи лікування не замінюють дистанційну ПТ, а лише доповнюють її.

Практика СОКОД показує, що використання лише хемотерапії призводить до збільшення частоти рецидивів, хоча дана терапія і є методом вибору при неможливості за будь-якими протипоказаннями проведення ПТ.

Ю.К. Вівчаренко, І.Ю. Костінський,
В.Р. Романчук, І.М. Остап'як

*Івано-Франківський обласний клінічний
онкологічний диспансер*

Спостереження випадку ефективної хемоімунпроменевої терапії при лікуванні метастазуючої злоякісної ліпосаркоми

A case of effective chemo-immuno- radiation therapy for metastasizing malignant liposarcoma

У структурі онкозахворювань на ураження жирової клітковини саркоматозним процесом припадає 5–15 % усіх сарком м'яких тканин. Раніше за літературними даними вважали, що така пухлина має низьку хеморадіочутливість. Тому переважним, а іноді й основним методом лікування даної патології, було тільки хірургічне, за умови операбельності пухлинного процесу. В останні два десятиріччя почали застосовувати променеви терапію (ПТ), як на до- так і після-операційному етапі лікування. В наш час докорінно переглянуто принципи лікування злоякісної ліпосаркоми. Застосовується комплексна терапія з використанням поліхемотерапії (антрациклінова група ХП), дистанційна ПТ у різних варіантах (до- та післяопераційна), радіохірургічний метод лікування [1–3].

Наводимо власне спостереження ефективного хемоімунпроменевого лікування хворої з поширеною метастазуючою ліпосаркомою. Хвора Ш., 45 років, вперше звернулася до ОКОД 12.06.2000 року із скаргами на кашель, задишку, набряк м'яких тканин ший та грудної клітки, утруднення при просуванні їжі стравоходом, загальну слабкість. З анамнезу — хворіє майже 6 місяців. Обстежувалася у торакальному відділенні ОКЛ, де проведено біопсію з надключичного лімфовузла та утвору в ділянці груднини. Результат гістологічного дослідження № 13378-99 від 7.06.2000 р. (з пухлини в ділянці груднини) — переважно круглоклітинна ліпосаркома, лімфоїдна гіперплазія (лімфовузол).

При госпіталізації загальний стан хворої середньої тяжкості через задуху, шкіра та слизові ціанотичні, виражений набряк м'яких тканин ший та в/з грудної клітки, розширена підшкірна венозна сітка. У правій надключичній ділянці рубець з ущільненням після біопсії лімфовузла. Збільшені до 1,0–1,5 см аксилярні лімфовузли. У ділянці груднини (рукоятка і тіло) пухлинний тужавий нерухомий утвір, спаяний зі шкірою, розміром до 5 см, на верхівці — рубець після біопсії. Вторинний лімфостаз обох грудних залоз. При рентгенографії ОГК та груднини зафіксовано ураження переднього середостіння пухлинним конгломератом, а також ураження самої груднини на рівні рукоятки й тіла. При проведенні УЗД внутрішніх органів осередкових змін з боку паренхіматозних органів, а також збільшених лімфовузлів, не виявлено. Хворій встановлено діагноз: ліпосаркома середостіння з ураженням

груднини — синдром здавлення верхньої порожньої вени (СЗВПВ), кл. гр. II. Враховуючи наявність СЗВПВ, хворій проведено ПТ дрібним фракціонуванням до СОД 40 Гр, в результаті чого СЗВПВ ліквідовано. Гістологічні препарати переглядали в Хмельницькому державному патологоанатомічному центрі. Через 4 тижні проведено другий етап ПТ дрібним фракціонуванням до СОД 60 Гр на пухлину середостіння. Внаслідок лікування пухлина груднини резорбувалася, у середостінні пухлинних утворів рентгенологічно не виявлено.

Коли хвора звернулася до ООД у жовтні 2000 року, було виявлено пролонгування хвороби в ліву грудну залозу (ГЗ) (розмір пухлини 4,3 см). Проведено пункційну біопсію новоутвору. Результат цитологічного дослідження — № 11088-9 від 3.10.2000 р.: цитограма характеризує «М» ліпосаркоми. При проведенні УЗ-дослідження органів черевної порожнини виявлено збільшення заочеревинних лімфовузлів (парааортальних) до 4,2 × 2,6 см.

Хворій виконано курс ПХТ за схемою САР (циклофосфан, адриаміцин, цисплатин), відзначено регрес пухлини ГЗ до 50 %. У листопаді 2000 р. хворій проведено 2-й цикл ПХТ за схемою САР. Пухлина лівої ГЗ регресувала на 90 %, при контрольному УЗД органів черевної порожнини відмічено регрес заочеревинних лімфовузлів до 50 %. Прояви хвороби в грудній порожнині відсутні. У грудні 2000 р. хвора отримала 3-й цикл ПХТ за схемою САР. Пухлина в лівій ГЗ резорбувалася повністю, за даними УЗД заочеревинні лімфовузли регресували на 75 %.

При черговому звертанні до ООД у січні 2001 р. скарги хвора не висувала, при об'єктивному огляді пухлинних утворів у грудних залозах, збільшених лімфовузлів, проявів захворювання в черевній порожнині (УЗД), в грудній клітці (РТГ) не виявлено. Хворій було призначено курси імунотерапії лафероном по 3 млн. од щоденно протягом 10 днів з місячною перервою. Таких курсів пацієнтка отримала 4 стаціонарно і 2 амбулаторно (з січня по жовтень 2001 р.). При контрольному черговому обстеженні в січні 2002 р. жодних проявів захворювання у хворої (клінічно, рентгенологічно, УЗД, КТ) не виявлено. Протягом усього періоду лікування та спостереження особливих змін з боку гематологічних та біохімічних показників крові не було. Періодично протягом 2002–2006 рр., хвора зверталася до ОКОД 1 раз на 6 місяців. Проходила комплексне контрольне обстеження в стаціонарних умовах (РТГ, КТ, УЗД, клініко-лабораторні аналізи), отримувала 1 раз на 6 місяців аналогічні курси імунотерапії лафероном у попередніх дозах (8 курсів).

Востаннє хвора звернулася до ОКОД у листопаді 2006 року. При контрольному комплексному обстеженні даних щодо рецидиву чи метастазування хвороби не виявлено.

Загальний термін виживання — 6,5 років, період повної клінічної ремісії — 6 років. Хвора працює на підприємстві, виконує всю роботу по господарству.

Наведене спостереження наочно показує можливість та доцільність проведення спеціального лікування (інтенсивної хемоімунпроменевої терапії) у хворих із поширеними метастазуючими ліпосаркомами, попри традиційні уявлення про відносну чутливість даної пухлини до хемотерапевтичного та променевого чинників. Отже, при задовільному стані хворих слід максимально використовувати весь арсенал протипухлинних засобів (поліхемо-, гамма- та імунотерапію), з індивідуалізацією певного підбору черговості в проведенні того чи іншого методу лікування (стандарт медичної технології), що дозволить зберегти та збільшити тривалість життя хворих і здійснити медико-соціальну реабілітацію.

Література

1. Комбіноване та комплексне лікування хворих із злоякісними пухлинами / За ред. В.І. Чісова. — М.: Медицина, 1989. — С. 474–497.
2. Трапезников Н.Н., Книш І.Т., Костриба І.А. Злоякісні пухлини м'яких тканин кінцівок та тулуба. — К.: Здоров'я, 1981.
3. Довідник по онкології / За ред. С.О. Шалімова, О.Ю. Гриневича, Д.В. Мясоєдова. — К.: Здоров'я, 2000. — С. 202–213.

Л.О. Гайсенюк, Г.В. Кулініч, Л.Г. Ланько,
В.П. Старенький

ДУ «Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України», Харків

Радіопротекторна дія препаратів, що блокують ренін-ангіотензинову систему при променевих ушкодженнях легень

Radioprotective effect of renin- angiotensin blockers at radiation lesions of the lungs

Прогрес у лікуванні злоякісних пухлин зумовлює збільшення популяції онкологічних хворих, які вижили довше 5 років. Клінічні протоколи лікування більшості онкозахворювань вимагають використання променевої терапії (ПТ) як самостійного лікування, так і в комплексі з хемотерапією [1]. У зв'язку з цим актуальним видається вивчення пізніх ефектів ПТ, запобігання ризику розвитку супровідної терапії.

Упродовж останніх десяти років ми вивчали променеві ушкодження (ПУ) легень при лікуванні раку легень (РЛ), раку грудної залози (РГЗ) та лімфогранулематозу (ЛГМ).

За даними різних спостережень [2, 3], залежно від часу, який минув після опромінювання, частість таких ушкоджень може коливатися в широких межах (10–100 %), а ризик розвитку тяжких ПУ легень становить 10–20 % і може збільшуватися у зв'язку з інтенсифікацією режимів опромінювання, використанням нових схем хемотерапії, лікуванням місцево-поширених процесів.

З класичної точки зору, у механізмі розвитку ПУ легень вагому роль мають процеси, що первинно роз-

виваються у сполучній тканині й розглядаються як зумовлені зменшенням кількості виживаючих клоногенів у популяціях або паренхіматозних чи судинних клітин-мішеней, а також функціональні та анатомічні зміни бронхіального дерева, що призводять до порушень бронхіальної провідності, зниження пневматизації легень, розвитку ателектазів і приєднання інфекції. Особливе місце в патогенезі ПУ легень посідає запалення з в'ялим перебігом, зумовленим активізацією аутофлори дихальних шляхів на фоні порушень легеневої вентиляції та застійних проявів у судинній системі. Важливою патогенетичною ланкою розвитку фіброзу є стійке порушення будови та функції капілярів, що призводить до тривалого альвеолярно-капілярного блокування, порушень оксигенації крові, а отже загальної тканинної гіпоксії та гіпертензії у малому колі кровообігу. Однак протягом останнього десятиріччя були отримані дані, де розглянуті пізні радіаційні ефекти в аспекті динамічної багатоклітинної взаємодії між багатьма типами клітин конкретного органа [4], які можуть бути модульованими [5].

Нині велика увага приділяється вивченню радіопротекторних властивостей різних фармацевтичних препаратів, які б сприяли зменшенню ризику розвитку пізніх радіаційних ефектів з боку здорових тканин.

У зв'язку з цим чимало дослідників відзначають, що одним з найбільш успішних підходів до зменшення тяжкості пізніх ПУ легень є використання агентів, спрямованих на інгібування діяльності ренін-ангіотензинової системи.

Класично ренін-ангіотензинова система розглядається як складна регуляторна гормональна система, в якій ангіотензин — біологічно активний октанамід, що підвищує артеріальний тиск, в організмі утворюється з α_1 -глобулінів крові під дією реніну. Ренін, будучи протеїназою, впливає на α_1 -глобуліни крові, відщеплюючи декапептид, що має назву ангіотензин I. Під дією пептидази від молекули фізіологічно активного ангіотензину I відщеплюються дві амінокислоти (гістидин та лейцин) і утворюється ангіотензин II. Більшість таких перетворень відбувається тоді, коли кров проходить через легені. Останнім часом було показано, що регуляція ренін-ангіотензинової системи є більш складним процесом.

Ренін-ангіотензинові системи, що функціонують, були ідентифіковані в жировій тканині, плаценті, головному мозку, серці, нирках, підшлунковій залозі, яєчнику/яечку, плаценті, судинній системі.

Було чітко доведено, що блокування ренін-ангіотензинової системи пов'язано зі зниженням кров'яного тиску у хворих на гіпертонічну хворобу, захистом серця і нирок від пошкоджень, що спричиняє гіпертензія, запобігає мікросудинним ускладненням (особливо у пацієнтів з діабетом).

Крім того у ряді досліджень показано, що такий вплив, певно, також дає можливість запобігти зниженню когнитивної та метаболічної функції з віком незалежно від підвищеного тиску крові та збільшити тривалість життя на 30–50 % [6].

До препаратів, які впливають на ренін-ангіотензинову систему належать: інгібітори АПФ — каптоприл, еналаприл, лізиноприл (диротон), периндоприл (престаріум), фозиноприл (моноприл) і антагоністи ангіотензину II — кандезартан (кандесар).

Метою роботи стало вивчення радіопротекторної дії препаратів, які блокують ренін-ангіотензинову систему, з'ясування їх здатності запобігати розвитку або зменшувати тяжкість перебігу променевих ушкоджень легень.

Ми провели ретроспективний аналіз історії хвороби 67 хворих, що в 1996–2006 рр. лікувались у відділенні променевої патології з приводу променевих ушкоджень легень.

Було відібрано 32 історії хвороби. Ці пацієнти до призначення ПТ і в подальшому отримували інгібітори АПФ або антагоністи ангіотензину II для лікування супутньої гіпертонічної хвороби окремо чи в поєднанні з цукровим діабетом, ішемічною хворобою серця або патологією нирок.

Променеву терапію отримували: 21 хвора на РГЗ, 7 — на ЛГМ, 4 — з недрібноклітинним РЛ. Їх обстежували і лікували у відділенні в термін від 2 до 36 міс. після закінчення ПТ.

У жодному зі спостережень не сталося перевищення загальноприйнятих толерантних доз опромінення, досягнутих стандартними методиками щодо конкретної нозології та локалізації.

Згідно з прийнятою класифікацією (SOMA — EORTIC), I ступінь променевих змін легень діагностовано у 5 хворих, II ступінь — у 19, III — у 6 пацієнтів і IV — у 2, які згодом померли.

Серед 32 хворих 30 отримували інгібітори АПФ (5 — каптоприл, 12 — еналаприл, 2 — лізиноприл, 7 — периндоприл, 4 — фозиноприл). Антагоніст ангіотензину II — кандесар — приймали 2 хворих. Цукровий діабет або порушення толерантності до вуглеводів діагностовано в 23 пацієнтів, у 7 випадках діабет був інсулінозалежним, ще в 6 — інсулін призначали в клініці протягом спостереження. На гіпертонічну хворобу I–II ступеня страждали 26 хворих, патологію нирок із симптоматичною артеріальною гіпертензією — 3, поєднану ГХ з цукровим діабетом — 17 хворих.

Привертає увагу, що в жодного хворого на ГХ не було досягнуто стабільно цільового рівня артеріального тиску, в деяких пацієнтів цифри АТ сягали 220–230/120–140 мм рт. ст. При цьому дозування препаратів, що впливають на ренін-ангіотензинову систему у хворих коливалися в широких межах — від мінімальних до високих (при ГХ, резистентній до гіпотензивних препаратів — у 4 випадках). Лише 5 пацієнтів приймали такі препарати у вигляді монотерапії ГХ, в решті випадків хворі отримували комбінації цих препаратів з діуретиками, бета-блокаторами, антагоністами кальцію, статинами, антитромбоцитозними та вазоактивними препаратами (пентоксифілін та ін.).

Контрольну групу склали 35 пацієнтів, які на фоні ПТ для лікування супутньої ГХ, ІХС, патології нирок та ін. не отримували інгібітори АПФ чи антагоністи ангіотензину II.

За нозологіями хворих, яким проводили ПТ, було розподілено так: 26 — з РГЗ, 6 — з ЛГМ, 3 — з недрібноклітинним раком легень. Строки спостереження у відділенні променевої патології, дози і методики були аналогічними з основною групою. Перший ступінь променевих змін легень (класифікація SOMA — EORTIC) був діагностований у 12 хворих, II ступінь — у 18, III — у 5, IV — не зафіксовано.

Супутню ГХ I–II ст. виявлено в 24 осіб, АГ на фоні патології нирок — у 2, ІХС із серцевою недостатністю I–II ст. — у 5, цукровий діабет або порушення толерантності до глюкози — в 19 пацієнтів (4 випадки інсулінозалежного ЦД). Поєднання ГХ з цукровим діабетом відзначалося в 12 хворих.

Для корекції артеріального тиску пацієнтам контрольної групи призначали β-блокатори, діуретики, антагоністи кальцію, дезагреганти.

Вірогідних відмінностей щодо термінів виникнення, особливостей і ступеня тяжкості перебігу променевих ушкоджень легень не відзначалося, хоча в контрольній групі не було хворих з IV ст. променевих змін у легенях, що призводять до летального кінця.

Таким чином, на підставі проведеної ретроспективної оцінки даних історій хвороб пацієнтів з променевим ушкодженням легень ми не можемо однозначно висловитися щодо протективної дії препаратів, які впливають на ренін-ангіотензинову систему, для профілактики ПУ легень і зменшення ускладнень їх перебігу. Це пов'язано з наявністю супутніх захворювань, зокрема гіпертонічної хвороби, цукрового діабету, нефропатії, які самі по собі збільшують ризик розвитку ПУ, з призначенням дози препаратів, інгібіторів ренін-ангіотензинової системи, із різних груп і з різними термінами прийому, що ускладнює оцінку їх впливу на перебіг променевих пульмонітів, застосуванням у більшості випадків комбінованої терапії. Ми вважаємо, що в подальшому необхідно розвивати дослідження щодо застосування цієї групи препаратів для вивчення їх ефективності як протекторів для профілактики променевих ушкоджень легень, поліпшення якості життя онкологічних хворих і з'ясування впливу на перебіг основного онкологічного захворювання.

Література

1. Баштан В.П., Одабаш'ян А.Л., Мелешко П.В. Онкологія. Тернопіль. Укрмедкнига. — 2003. — С. 313.
2. Simojori M., Sautala M., Risteli J. et al. // *Cancer Gynecol. Onkol.* — 2003. — Vol. 88. — P. 358–362.
3. Гайсенюк Л.О., Кулінич Г.В., Філіппова С.М., Ланько Л.Г. // *УРЖ.* — 2005. — Т. XIII, вип. 3. — С. 279–281.
4. Mikc E., Robbins, Debra I. Dir // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2006. — Vol. 64, № 1. — P. 6–12.
5. Ston H.B., Mc Bride W.H., Coleman C.N. *Modifying normal tissue damage postirradiation. Radiat Res.* — 2002. — 157: 204–223.
6. Kasper S.O., Basso N., Kurnjek M.L. et al. // *Am. J. Nephrol.* — 2005. — 25: 335–341.

Г.В. Гацкевич, Д.С. Кандыбович,
И.Г. Тарутин

ГУ «Научно-исследовательский институт
онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова»,
Минск, Беларусь

Организация контроля качества технических параметров аппаратов лучевой терапии

Organization of quality control of radiotherapy unit performances

В процессе развития и совершенствования современного общества проблема гарантий качества оказываемых услуг становится все более актуальной. Возьмем здравоохранение. Для того, чтобы ожидаемый результат лечения пациента был благоприятным, необходимо:

1. Качественно провести диагностические исследования.
2. Правильно поставить диагноз.
3. Выбрать оптимальную методику лечения.
4. Качественно провести лечение по выбранной методике (это может быть операция, физиотерапевтические процедуры, лучевая терапия, химиотерапия и др.).

Первый и четвертый этапы в современной медицине невозможны без использования сложных дорогостоящих установок, аппаратов, приборов, качественных химиопрепаратов.

В диагностике используют рентгенодиагностические аппараты различных типов и модификаций, аппараты ультразвукового исследования, компьютерные томографы, магнитнорезонансные томографы, гамма-камеры, иные аппараты для проведения радионуклидной диагностики и т.д.

При лечении пользуются аппаратами для искусственной вентиляции легких, искусственного кровообращения, аппаратом «искусственная почка», линейными ускорителями, гамма-аппаратами, лазерами и т.д.

В процессе эксплуатации технические параметры оборудования могут изменяться. Важно, чтобы эти изменения не выходили за заданные пределы. Внедрение системы гарантий качества должно обеспечить постоянный контроль за состоянием технических параметров.

Как правильно организовать систему контроля качества технических параметров аппаратов лучевой терапии (ЛТ)?

Для этого необходимо иметь:

- нормативные документы;
- техническое обеспечение (оборудование для контроля);
- квалифицированных специалистов;
- утвержденный график периодического контроля.

К нормативным документам (НД) относятся: общереспубликанские НД типа Нормы радиационной

безопасности, Санитарные правила и нормы; НД, принятые на уровне Совета Министров и отраслевые (например: приказы, распоряжения, методические рекомендации, протоколы, принятые Министерством здравоохранения); рекомендации международных организаций (например, МАГАТЭ); техническая документация завода-изготовителя.

Для специалиста, проводящего контроль качества технических параметров, удобнее всего иметь один основной НД. Например, в медицинских учреждениях Республики Беларусь для контроля технических параметров гамма-терапевтических аппаратов пользуются Инструкцией по применению «Контроль качества гамма-терапевтических аппаратов для дистанционного облучения», разработанной в ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова». В этом документе содержатся: перечень технических параметров, подлежащих контролю; подробные методики контроля каждого параметра; рекомендуемое оборудование для контроля; виды периодического контроля (ежедневный, еженедельный, ежемесячный, квартальный, годовой); формы документов, заполняемых по результатам контроля.

По приведенной выше структуре специалистами нашего института разработаны также инструкции по контролю технических параметров медицинских ускорителей, компьютерных томографов, рентгеновских симуляторов, планирующих систем, аппаратов для контактной ЛТ и дозиметрического оборудования.

Для контроля технических параметров аппаратов ЛТ необходимо иметь соответствующее оборудование. Отдельные приборы должны проходить периодические поверки, другие — соответствовать ГОСТу.

В основной перечень приборов должны быть включены:

1. Линейка измерительная. Поверенная или отвечающая определенному ГОСТу.
2. Барометр. Со свидетельством о поверке.
3. Термометр. Должен соответствовать определенному ГОСТу.
4. Гигрометр. Должен соответствовать определенному ГОСТу.
5. Уровень. Поверенный или отвечающий определенному ГОСТу.
6. Секундомер. Со свидетельством о поверке.
7. Поверенный клинический дозиметр с набором камер типа UNIDOS.
8. Дозиметры типа MULTIDOS и VIVODOS, к которым могут присоединяться одновременно несколько камер.
9. Приборы для ежедневного контроля некоторых дозиметрических параметров.
10. Матричные анализаторы дозного поля.
11. Прибор для контроля геометрических и дозиметрических характеристик пучка излучения типа Iso Align.

12. Автоматизированный 3-координатный водный фантом. Малый водный фантом. Малый твердотельный фантом. Специализированные фантомы.

Это далеко не полный перечень. Что касается дозиметрического оборудования, то более полный перечень его содержится в каталоге фирмы RTW Freiburg.

В качестве примера, для оценки объема работ по контролю качества, рассмотрим вопрос контроля качества технических параметров на гамма-терапевтических аппаратах для дистанционного облучения.

Контролю качества на таких аппаратах подвергаются пять групп характеристик (всего 34 параметра для контроля), характеристики:

- системы радиационной безопасности;
- геометрические — полей облучения;
- устройств, применяемых для укладки пациентов;
- систем управления, влияющих на геометрию облучения;

- дозиметрические — полей облучения.

Рассмотрим подробнее. На гамма-терапевтических аппаратах для дистанционного облучения проверяют следующие устройства, контролирующие радиационную безопасность:

- информационные табло;
- предупреждающие звуковые сигналы;
- дверные блокировки на входе в процедурное помещение;
- аварийные выключатели;
- систему механической безопасности пациента;
- сигнализатор радиационного фона;
- механическую пружину закрытия излучения;
- источник аварийного освещения.

К проверяемым геометрическим характеристикам, влияющим на качество облучения пациентов, относятся:

- девиация изоцентра; величина отклонения центра стандартного поля облучения от геометрической оси вращения штатива не должна превышать 2 мм при любом угле поворота;

- установка нулевого положения штатива; величина углового отклонения штатива от вертикального положения «0» не должна превышать $0,5^\circ$;

- установка нулевого положения излучателя в режиме конвергенции; величина углового отклонения штатива от положения «0» не должна превышать $0,5^\circ$;

- установка нулевого положения механизма диафрагмы; величина углового отклонения нулевого положения механизма диафрагмы от положения «0» не должна превышать $0,5^\circ$;

- установка нулевого положения излучателя по горизонтальной оси, проходящей через источник излучения (ось «В»); величина отклонения не должна превышать $0,5^\circ$;

- совпадение оси вращения диафрагмы с осью светового имитатора поля облучения; величина отклонения центра светового поля облучения от оси вращения

диафрагмы при любом угле поворота последней не должна превышать 2 мм.

От устройств, применяемых при укладке пациентов, зависит точное размещение последних на лечебном столе, а поэтому следует периодически проверять:

- показания светового указателя (дальномер) расстояния «источник-поверхность» облучаемого объекта и механического указателя; допустимая величина отклонения — не более 2 мм в любую сторону;

- яркость светового имитатора поля облучения; величина освещенности поля облучения на стандартном РИП должна быть не менее 40 люкс;

- наведение световых, механических и лазерных боковых, латерального и обратного центраторов на изоцентр; допустимая величина отклонения от изоцентра — не более 2 мм в любую сторону;

- перемещения деки терапевтического стола и тормозов; они должны перемещаться свободно, без заеданий; а тормоза — срабатывать без отказов;

- клиновидные фильтры, решетки, теньевые блоки не должны иметь вмятин, сколов, облупившейся краски;

- подвесная платформа для установки формирующих принадлежностей; должна быть прозрачной и не иметь вмятин на направляющих;

- совпадение размеров светового поля с величинами, указанными на шкалах излучателя; допустимое отклонение не более 2 мм.

К проверяемым характеристикам системы управления аппаратом относятся

- таймеры: время срабатывания не должно отличаться от заданного более 1 с для механического и более 0,01 мин для электронного таймеров;

- скорость ротации: определяется точностью отработки угла поворота излучателя ($\pm 0,5^\circ$) и заданного времени поворота ($\pm 0,01$ мин);

- установка заданных углов ротации, конвергенции и поворота излучателя по оси «В»: задаваемая системой управления; а также с пульта управления величина угловых отклонений от заданного положения не должна превышать $0,5^\circ$;

- установка заданных размеров поля с пульта управления или управляющего компьютера; допустимое отклонение не более 2 мм.

Особенно важны проверки следующих дозиметрических характеристик:

- размер радиационного поля: отклонение его размера от размера светового поля не более 2 мм;

- симметрия радиационного поля относительно указателей центра поля: допустимый предел отклонения границ поля от центра не более 2 мм;

- равномерность радиационного поля, отклонение не более 6 %;

- совпадение границ светового и радиационного полей, допустимый предел отклонения не более 2 мм по каждой стороне поля;

время открывания затвора излучателя, не более указанного в техническом описании аппарата;

мощность поглощенной дозы в стандартных условиях, допустимая погрешность измерения не более 3 %;

зависимость мощности поглощенной дозы от размеров поля облучения;

коэффициент пропускания (ослабления) платформы (подвески), на которой устанавливаются формирующие блоки.

В разработанной нами инструкции имеются подробные методики контроля каждого из перечисленных параметров.

Для организации системы контроля качества в медучреждении также важно иметь график периодического контроля, утвержденный руководителем учреждения, и вот почему. Такие виды контроля, как квартальный или годовой, требуют, как правило, остановки аппарата на несколько дней. Об этих плановых остановках врачи должны знать заранее и организовывать свою работу с учетом этого графика.

Контроль технических параметров аппаратов проводится специалистами медицинского учреждения. Ежедневный контроль могут проводить техники (ассистенты врача); еженедельный — инженеры и инженеры-физики; квартальный — инженеры-физики и инженеры фирмы сервисного обслуживания.

Специалисты, проводящие контроль технических параметров аппаратов, должны ежегодно проходить обучение и проверку знаний по технике безопасности, с какой-то периодичностью проходить курсы повышения квалификации, а некоторые из них — иметь удостоверения на право проведения дозиметрических измерений. В Беларуси такие удостоверения, после прохождения специалистами специального курса обучения, выдает Республиканское унитарное предприятие «Белорусский государственный институт метрологии».

В связи с реализацией проекта по созданию в 2007–2008 гг. Центра компетенции по радиационной онкологии на базе ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», вопросу организации целостной системы гарантии качества ЛТ придается особое значение.

В тех странах, которые переходят или готовятся переходить на организацию страховой медицины и претендуют на вступление в ЕЭС, вопросы гарантии качества будут приобретать все большую актуальность. К этому надо быть готовыми, в связи с значительным повышением при этом требований к качеству и результатам лечения, повышением юридической ответственности лечебных учреждений, лечащих врачей и технического персонала.

¹ Е.А. Дьоміна,

² В.С. Іванкова,

² Т.М. Козаренко

¹ *Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. С. Кавецького НАН України,*

² *ДУ «Інститут онкології АМН України», Київ*

Радіобіологічні аспекти радіаційної онкології: індивідуальна чутливість пухлин та пухлиноносіїв до опромінення

Radiobiological aspects of radiation oncology: individual radiation sensitivity of the tumor and tumor-carriers

Успіхи радіаційної онкології наприкінці ХХ сторіччя обумовлені певною мірою високими технологіями здійснення терапевтичного опромінювання, які забезпечують більш раціональний дозний розподіл в пухлинах та нормальних оточуючих тканинах. Досвід досліджень, що пов'язані з терапевтичним опромінюванням онкологічних хворих, переконливо довів, що впровадження нових видів іонізуючих випромінень (ІВ) у клінічну практику повинно послідовно пройти такі етапи: ретельне вивчення фізичних параметрів випромінень, створення чіткої системи дозиметричного забезпечення як для небезпечних умов роботи медичного персоналу, так і для наукових основ планування доз і схем опромінення пацієнтів; клінічні випробування на обмеженому контингенті хворих з наступним розширенням зони клінічного застосування і радіобіологічні експерименти (як попередні так і супроводжуючі терапію), що поглиблюють уявлення про недоліки та переваги джерела ІВ. Відхилення від цієї системи дослідження може призвести до дискредитації та тривалого гальмування впровадження перспективного методу променевої терапії. Історія розвитку нейтронної терапії є переконливим прикладом такої ситуації.

Слід зазначити, що для здійснення променевої терапії онкологічних хворих і радіаційного захисту персоналу необхідно знати відносну біологічну ефективність (ВБЕ) конкретного джерела ІВ, тому що враховувати значення ВБЕ, отримані на подібних джерелах випромінень, можна тільки орієнтовно.

Проблема біологічної дії різних видів випромінень була предметом вивчення багатьох лабораторій світу. Дослідження виконували на основі врахування специфіки енерговиділення різних видів ІВ у мікрооб'ємах, які відповідають генетичній структурі клітини, і теоретичних розрахунків рівня пошкодження. Виявлялося, що розв'язати цю проблему тільки з використанням даних мікродозиметрії неможливо. Встановлено, що біологічна ефективність ІВ з різними фізичними характеристиками визначається не тільки фізич-

ними, але й біологічними факторами. При цьому вирішальна роль належить властивості клітин відновлюватися після променевих уражень завдяки роботі потужних систем репарації пошкоджень ДНК.

Радіобіологи відзначають: «... наблизення до межі можливостей променевих методів лікування злоякісних новоутворень (ЗН), незважаючи на використання самих останніх досягнень ядерної фізики, радіаційної техніки та біологічних засобів керування променевими реакціями нормальних і пухлинних клітин» [1].

Послаблення уваги радіобіологів до уражуючих ефектів ІВ у великих дозах пояснюється, в першу чергу, Чорнобильською катастрофою, внаслідок якої інтереси дослідників змістилися у бік вивчення дії ІВ у діапазоні малих доз.

Взагалі, сучасна радіаційна онкологія не має достатньо повної теоретичної бази для подальшого удосконалення, оскільки ґрунтується на емпіричних результатах клінічного характеру значно більше, ніж на радіобіологічних дослідженнях [2]. Гетерогенність структури та складу тканин, популяції хворих призводить до великих невизначеностей при виборі біологічно значущих параметрів опромінення.

Створені наукові основи використання різних видів радіації для лікування ЗН у звичайних умовах та в поєднанні з радіомодифікуючими агентами (протекторами і сенсibilізаторами). Серед успішних способів підвищення радіочутливості пухлинних клітин і тканин найбільш прийнятним в даний час виявився метод гіпертермії (ГТ), що полягає в нагріванні пухлин з метою посилення їх радіаційного ураження. Найчастіше здійснюється дистанційний локальний нагрів пухлини за допомогою генераторів електромагнітних випромінень, рідше застосовують регіональну та загальну ГТ. Роль ГТ як надійного способу підвищення ефективності традиційних методів лікування раку не викликає сумнівів. Проте у всьому світі за останні 10 років ГТ застосовувалась лише при лікуванні 15 000 онкологічних хворих, що складає 0,02% від загального числа хворих за цей період (6-7 млн первинних хворих в рік). Однак наукова, методична і технічна база ГТ постійно удосконалюється.

Ще один підхід до вирішення центральної задачі радіаційної онкології пов'язаний з упровадженням у клінічну практику щільно іонізуювальних випромінень, наприклад, нейтронів. Це зумовлено високими параметрами енерговиділення даного випромінювання в тканинах і перевагами просторового розподілу поглинутої дози. Справедливо відзначити, що при терапевтичному використанні джерел цих випромінень суттєву роль відіграє економічний фактор.

Подальші успіхи радіаційної онкології ми пов'язуємо із досягненнями в галузі радіобіології, перш за все, з дослідженням індивідуальної радіочутливості (ІР) не тільки пухлини, а й пухлиноносія.

Відомо, що терапевтичне опромінення ЗН базується

на знанні механізмів біологічної дії ІВ. Класична модель радіобіології, яка використовується для інтерпретації дії високих доз ІВ, ґрунтується на принципі мішені — молекулах ДНК, двониткові розриви яких є тригерами подій, що ведуть до формування біологічних ефектів: нерепарованих або помилково репарованих подвійних розривів ДНК, що призводять до утворення обмінних хромосомних аберацій, і відповідно, до репродуктивної загибелі клітин і т. д. Відомо, що вираженість радіаційно-індукованих змін у клітинах залежить від ступеня їх диференціювання, мітотичної активності та рівня обмінних процесів. Клітини більш радіочутливі, коли вище їх мітотична активність та рівень обмінних процесів.

В залежності від реакції на променеву дію пухлини умовно розподіляються на такі групи:

радіочутливі (лімфосаркома, ретикулосаркома, лімфогранулематоз, семінома, базально-клітинний рак);

помірно радіочутливі (плоскоклітинний рак з різним ступенем диференціювання);

радіорезистентні (остеогенна, фіброхондросаркома, нейросаркома, меланома);

помірно радіорезистентні (аденокарцинома).

Завдання променевої терапії полягає не тільки в досягненні терапевтичного ефекту, але і в збереженні морфології і функції ураженого органа. При цьому враховується різниця в радіочутливості пухлини та оточуючих здорових тканин, тобто радіотерапевтичний інтервал. При радіочутливих формах здійснюється деструкція пухлини без ушкодження оточуючих здорових тканин (ложа пухлини); при радіорезистентних — використовуються величини дози ІВ, які викликають також ураження здорових тканин.

Досвід радіобіологічних та клінічних досліджень свідчить про те, що радіочутливість пухлин залежить від ряду факторів, серед яких основні:

гістологічний варіант та ступінь диференціювання пухлинних клітин; зі збільшенням ступеня диференціювання пухлинних клітин підвищується їх радіорезистентність, що пояснює факт меншої чутливості пухлини з тривалим анамнезом захворювання;

анатомічний варіант росту пухлини: екзофітні утворення більш радіочутливі, ніж інфільтруючі та виразкові;

темп росту пухлини: утвори з високим темпом росту більш радіочутливі;

пухлини з високим крово- і кисневим постачанням більш радіочутливі; підвищена радіочутливість клітин в період мітозу пояснюється тим, що при їх поділі послаблюється дихання та підвищується вміст кисню;

пухлини з набряковою, багатою на колагенові волокна строю менш радіочутливі, ніж пухлини зі строю, багатою на лімфоцити та еозинофіли;

більш радіорезистентні великі пухлини, які містять значну кількість клітин у стані гіпоксії та аноксії порівняно з аналогічними пухлинами менших розмірів;

центральна частина пухлини більш радіорезистентна порівняно з периферичною частиною;

інфекція модифікує радіочутливість пухлини; запальний процес підвищує радіочутливість нормальних тканин та знижує чутливість клітин пухлини;

має значення локалізація пухлини; наприклад, плоскоклітинний рак нижньої губи є більш радіочутливим, ніж рак язика, щоки та дна ротової порожнини.

За період від початкової стадії канцерогенезу до клінічного прояву пухлини набувають індивідуальних властивостей, генетично детермінованих. За низьку індивідуальну радіочутливість відповідають клітини пухлини, що перебувають в умовах гіпоксії, в стадії спокою та реплікативного синтезу ДНК (G_0 , S), а також клітини з високим репараційним потенціалом. Співвідношення цих популяцій обумовлює гетерогенність пухлини, що відбувається на варіабельності її ІР.

Одним із перспективним підходів до вивчення ІР організму онкологічного хворого є оцінка цитогенетичного ефекту в лімфоцитах периферичної крові, індукованого тестуючим опроміненням в найбільш радіочутливій стадії клітинного циклу — постсинтетичній (G_2 -assay). За допомогою цього методу виявлено 12 % гіперчутливих осіб до дії ІВ, що доцільно враховувати при прогнозі постпроменевого ускладненя з боку здорових тканин онкологічних хворих [3].

В Інституті онкології АМН України з 1996 року проводиться лікування хворих на рак грудної залози, тіла матки, шийки матки, а також хворих з пухлинами трофобласту, які мешкають на радіаційно-забруднених територіях. Відзначається більша поширеність та агресивність пухлинного процесу у хворих цієї категорії, що зумовлює, певною мірою, індивідуальну варіабельність ефектів променевої терапії (в тому числі за даними цитогенетичного обстеження, трансвагінального сканування тощо). Нам невідомі роботи, в яких зіставлялись би ІР організму онкологічного хворого (G_2 -assay) з радіочутливістю пухлини. Подальша розробка методів прогнозування ІР онкологічних хворих з метою оптимізації променевої терапії актуальна у зв'язку зі зростанням онкологічної захворюваності в районах, що потерпіли внаслідок Чорнобильської катастрофи.

Література

1. Ярмоненко С.П. // *Радиационная биология. Радиоэкология*. — 1997. — Т. 37, № 4. — С. 480—492.
2. Ломанов М.Ф. *Биофизические аспекты протонной лучевой терапии* // Тез. V съезда по радиационным исследованиям. — Т. 2. — М., 2006. — С. 65.
3. Дьоміна Е.А., Дружина М.О., Рябченко Н.М. *Индивидуальная радиочувствительность людини*. — К.: Логос, 2006. — 126 с.

В.С. Дударев, В.В. Акинфеев,
А.А. Машевский, В.В. Жарков, В.Т. Кохнюк,
И.В. Ребеко, Д.Д. Дорош, А.В. Карман,
В.Ф. Орехов

ГУ «НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск, Республика Беларусь

Непосредственные результаты применения метода радиочастотной термоабляции у больных со злокачественными опухолями печени и легких

Immediate results of application of radiofrequency thermoablation in patients with tumors of the liver and lungs

Несмотря на последние достижения, результаты комбинированного и комплексного лечения больных со злокачественными опухолями печени и легких остаются малоутешительными. Основным методом лечения опухолей данной локализации является хирургическое вмешательство, которое, к сожалению, выполняется не более чем у 20–30 % пациентов, сопряжено с высокой частотой послеоперационных осложнений (19–43 %) и послеоперационной летальностью. Рецидивы заболевания и появление новых очагов в пределах 2 лет после резекции печени встречаются у 50–80 % больных [1, 2]. Эффект химиолучевых методов оказался более чем скромным.

Определенный прогресс в комбинированном и комплексном лечении данного контингента больных получен при использовании рентгеноэндоваскулярных вмешательств на печеночных и бронхиальных артериях, применяемых как в самостоятельном виде [3, 4], так и в сочетании с другими физико-химическими способами противоопухолевого воздействия (гипертермия, гипергликемия, лучевая терапия) [5]. Однако и при этом полной регрессии опухоли удается добиться не более, чем в 10–15 % случаев. Стремление к поиску методов, позволяющих повысить непосредственное деструктивное воздействие на опухолевые клетки, привело к появлению целого ряда способов интерстициальной абляции (инъекция этанола, криодеструкция, электрохимический лизис, лазериндуцированная терапия, микроволновая абляция и т.д.), наиболее эффективной из которых является радиочастотная абляция (РЧА) [6]. Суть метода заключается в тепловом разрушении (коагуляции) опухолевых клеток под воздействием радиочастотных электрических токов, передаваемых от генератора через установленные в очаге тонкие игольчатые электроды. Если в отношении использования РЧА в лечении опухолей печени к настоящему времени накоплен существенный опыт [7, 8], то при опухолях легких количество наблюдений невелико, особенно в странах СНГ [9, 10]. В стадии разработки находится и метод комбинированного использования химиоэмболизации ар-

терий и РЧА [11]. ВГУ НИИ ОМР им. Н.Н. Алехандрова использование радиочастотной абляции опухолей стало логическим продолжением более чем 20-летнего опыта применения радиочастотной гипертермии в комплексном и комбинированном лечении злокачественных новообразований различных локализаций [12].

Целью настоящей работы является оценка непосредственной эффективности и переносимости процедуры РЧА в лечении первичных и метастатических опухолей печени и легких.

В период апробации метода (2003 и 2004 гг.) и постоянного его использования (с 2005 г.) радиочастотная абляция осуществлялась у 40 больных с первичными и метастатическими опухолями печени (103 очага) и у 7 — со злокачественными новообразованиями легких (8 очагов) (см. табл. 1 и 2).

В 12 случаях (5 — гепатоцеллюлярный рак и 7 — метастазы колоректального рака в печени) РЧА проводилась в сочетании с химиоэмболизацией печеночных артерий (ХЭПА), которая, как и в случае ее комбинации с локальной гипертермией [13], позволяет понизить кровоток в опухоли и тем самым увеличить температуру ее последующего прогрева. Показанием к использованию такой методики служили большие размеры опухоли, ее гиперваскулярность, а также отсутствие эффекта после нескольких курсов ХЭПА.

Таблица 1

Распределение больных со злокачественными опухолями печени в зависимости от первичной локализации опухоли

Первичный диагноз	Количество больных
Колоректальный рак	22
Гепатоцеллюлярный рак	6
Рак молочной железы	2
Рак почки	1
Гранулезно-клеточная опухоль яичников	1
Рак маточной трубы	1
Меланома половой губы	1
Карциноид поджелудочной железы	2
Рак пищевода	2
Карциноид бронхов	1
Рак легких	1
Всего	40

Таблица 2

Распределение больных со злокачественными опухолями легких в зависимости от первичной локализации опухоли

Первичный диагноз	Количество больных
Рак легкого	4
Рак почки	1
Колоректальный рак	1
Рак матки	1
Всего	7

Интраоперационная РЧА осуществлена у 19 больных с опухолями печени и у 1 пациента с метастазами в легких. Под контролем КТ процедура проводилась у 6 больных с опухолями печени и у 6 пациентов с опухолями легких. Под контролем УЗИ РЧА осуществлена у 15 пациентов с опухолями печени.

Размеры опухолевых узлов в печени были от 0,5 до 16,0 см ($2,7 \pm 2,5$ см). Количество узлов, подвергавшихся абляции у одного больного, колебалось от 1 до 10 (в среднем $2,6 \pm 2,3$). Максимальный размер образования в легком составил 3,6 см, минимальный — 1,2 см. При чрескожных процедурах РЧА опухолей печени лишь в 2 случаях применялось только местное обезболивание. В остальных — различное сочетание местного и общего обезболивания, а при опухолях легкого — только общий наркоз.

Морфологическая верификация опухоли была получена во всех случаях перед проведением процедуры. Всем пациентам с опухолями печени накануне лечения выполняли УЗИ, рентгеновскую компьютерную томографию (РКТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ) с внутривенным болюсным контрастным усилением (омнипак/омнискан соответственно). У больных с опухолями легких обследование и лечение осуществлялось с помощью метода РКТ.

Параметры проведения процедуры РЧА (время, мощность, размер рабочей части электрода) определялись индивидуально и зависели от размеров опухоли, ее локализации и используемого генератора. При РЧА опухоли печени применялись аппараты Elektrotom 106 НІТТ (Integra GmbH, Германия) и Cool-tip RF Systems (Radionics, США) соответственно у 25 и 15 больных. Температура в опухоли во время проведения РЧА составила $70-90^{\circ}\text{C}$, рабочая частота тока 375 и 460 КГц, выходная мощность — 60 и 200 Вт соответственно, время экспозиции за один сеанс 20 и 12 минут. При РЧА опухолей легких использовался только аппарат Elektrotom 106 НІТТ с автоматической регулировкой подачи физиологического раствора, при мощности 40–50 Вт, времени экспозиции — 10–25 минут.

Переносимость процедуры РЧА оказалась удовлетворительной. Подкапсульная гематома печени встретилась в 2 случаях, реактивный плеврит — в 2, пневмоторакс — в 2 и кровохарканье — в 1. Интероперационная РЧА опухоли печени в 1 случае сочеталась с удалением метастазов в брюшной полости, в 3 — с гемигепатэктомией, в 1 — с удалением пораженных позвонков.

На сонограммах опухоль в печени сразу после РЧА выглядела как округлая неоднородная гиперэхогенная зона с нечеткими контурами большего размера, чем опухоль. РКТ с болюсным контрастным усилением через 1 неделю после процедуры, подтверждала наличие полной абляции опухоли (рис.1).

Полная абляция очагов печени (отсутствие жизнеспособной опухолевой ткани по данным методов лучевой диагностики) была в 72 (69,9 %) случаях из

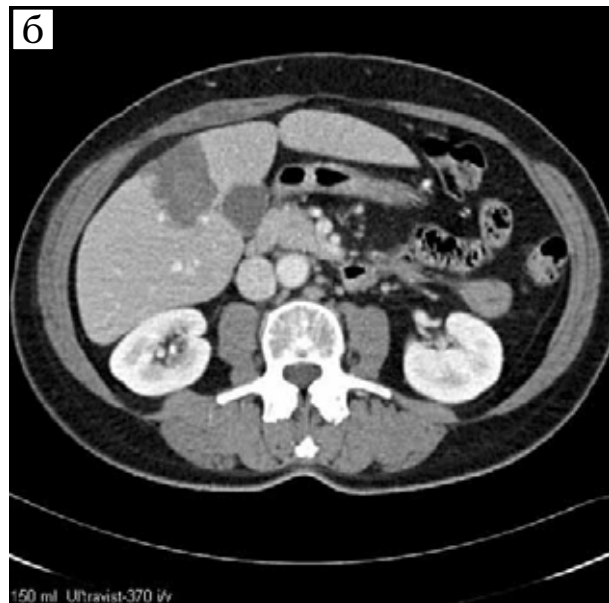
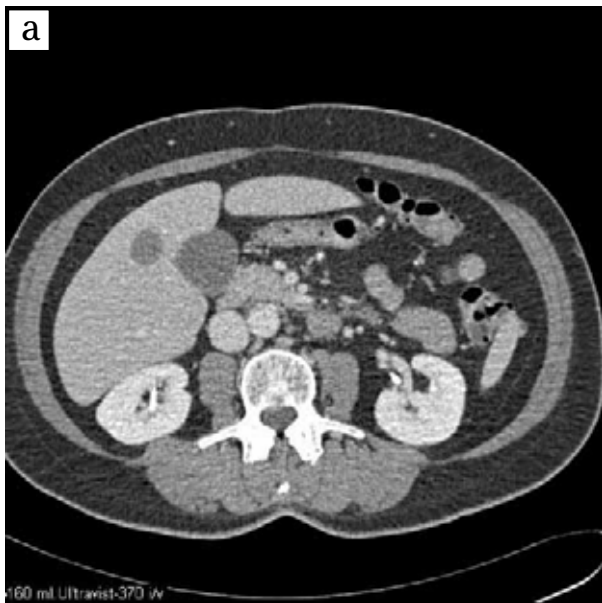


Рис. 1. Полная абляция одиночного метастаза карциноида бронхов в 5-м сегменте печени: а — КТ печени до абляции, в портальную фазу визуализируется гиповаскулярный опухолевый узел размером 2,5 см; б — КТ печени после абляции, определяется зона коагуляции гиподенсного однородного строения, по размерам превышающая опухоль

103, частичная — у 31 (30,1 %). Средний размер солитарного опухолевого узла в группе с частичной абляцией составил $8,0 \pm 4,5$ см, а в группе с полной абляцией — $3,2 \pm 1,2$ см, разница не достоверна ($p = 0,08$).

Непосредственно после РЧА в зоне опухоли легкого, по данным РКТ, фиксировались участки деструкции, а в окружающей ткани — выраженная инфильтрация. Через 1 месяц в зоне РЧА определялся пневмофиброз, в 1 случае — осумкованная полость (рис. 2).



Рис. 2. Абляция метастаза рака легкого: КТ легких во время абляции

Прогрессирование процесса в легком после РЧА не отмечено в течение полугода в 6 случаях (полная

абляция), у 1 больного абляция была частичной и ему продолжено комплексное химиолучевое лечение. В постпроцедурном периоде всем больным проводилась противовоспалительная терапия для профилактики нагноительных заболеваний легких. В поздние сроки, через 14 дней после РЧА, умер 1 больной от ишемического инсульта головного мозга, другой — через 10 мес. от сердечно-сосудистой недостаточности.

Выживаемость больных из-за небольшого периода наблюдения и их количества пока не подсчитывалась.

Сочетанное применение ХЭПА и РЧА при гепатоцеллюлярном раке позволило достичь полной деструкции опухоли у 3 из 5 больных и частичной — у остальных. В последних случаях больным (2 чел.) проводились дополнительные сеансы РЧА и ХЭПА.

Отличительной особенностью проведения РЧА на фоне ХЭПА при гипervasкулярных опухолях печени явилась хорошая их визуализация из-за депонирования в последних масляных х/эмболов, что значительно облегчало позиционирование электрода. При метастазах КРР применение метода «ХЭПА+ РЧА» привело к полной абляции 10 из 19, подвергнутых лечению патологических узлов в печени. По отношению к очагам с частичной абляцией проводились дополнительные сеансы ХЭПА.

Летальных исходов и тяжелых осложнений после РЧА не наблюдалось. Из числа больных с метастазами колоректального рака в печени ($n = 22$) четверо больных умерло в сроки 15, 18, 20 и 21 мес., остальные живы: в течение 1 года — 13 человек, 2 лет — 5.

Таким образом, использование метода радиочастотной термоабляции позволяет значительно повысить непосредственную эффективность лечения

опухолей печени и легких. Дополнительные возможности появляются при комбинации методов РЧА и ХЭПА. Принимая во внимание малоинвазивность процедуры и хорошую ее переносимость в сочетании с вышеизложенным, можно с уверенностью заключить, что на вооружении у онкологов появился еще один достаточно надежный и эффективный метод интервенционной радиологии. В институте начаты исследования по использованию этого метода при первичных и метастатических опухолях костей, имеются единичные наблюдения при опухолях надпочечников и мягких тканей. Выводы о преимуществе какого-либо из используемых нами аппаратов для РЧА будут сделаны после достаточного для сравнения набора материала. Необходимо дальнейшее накопление опыта, разработка показаний и определения места и роли РЧА в комплексном лечении онкологических больных.

Литература

1. Комов Д.В., Роцин Е.В., Гуртовая И.Б. *Лекарственное лечение первичного и метастатического рака печени.* — М.: Триада-Х, 2002. — 160 с.
2. Stuart K.E., Anand A.S., Senkins B.L. // *Cancer.* — 1996. — Vol. 77. — P. 2217–2222.
3. Гранов Д.А., Таразов П.Г. *Рентгеноэндovasкулярные вмешательства в лечении злокачественных опухолей печени.* — СПб: Фолиант, 2002. — 287 с.
4. Osaki T., Hanagiri T., Nakanishi R. // *CHEST.* — 1999. — Vol. 115. — P. 1424–1428.
5. Дударев В.С., Акинфеев В.В., Машевский А.А. и др. // *Здравоохр.* — 2004. — №5. — С. 46–50.
6. Gazelle G. S., Goldberg S. N., Solbiati L., Livraghi T. // *Radiol.* — 2000. — Vol. 217. — P. 633–646.
7. Lencioni R., Cioni D., Bartolozzi C. // *Abdom. Imaging.* — 2001. — Vol. 26. — P. 345–360.
8. Curley S. A., Izzo F., Derlio P. et al. // *Ann. Surg.* — 1999. — Vol. 230. — P. 1–8.
9. Jain S. K., Simon C. J., Dupuy E. // *Seminars in Interventional Radiology.* — 2003. — Vol. 20, № 4. — P. 307–322.
10. Christiane W., Christiane R., Langner I. et al. // *Eur. Radiol.* — 2006. — Vol. 16, № 8. — P. 1769–1778.
11. Veltri A., Morreto P., Doriguzz A. et al. // *Eur. Radiol.* — 2006. — Vol. 16. — P. 661–669.
12. Фрадкин С.З., Мавричев А.С., Машевский А.А. и др. *Радиочастотна гіпертермія у мультимодальному лікуванні злоякісних пухлин // Матер. І Укр. съезда терапевт. радиологов и радиац. онкологов, (Харьков, 24–27 янв. 1999 г.) // УРЖ.* — 1999. — Т. VII, вип. 1. — С. 94–95.
13. Дударев В.С., Машевский А.А., Фрадкин С.З. и др. // *УРЖ.* — 2003. — Т. XI, вип. 2. — С. 171–173.

Ю.В. Думанський, Н.Г. Семікоз,
В.Г. Шлопов, А.О. Шумило, Л.А. Башеева,
А.І. Колесова, Р.Е. Горовенко, Н.Н. Петрова
Донецький обласний протипухлинний центр

Ступінь регресії пухлини при раку шийки матки з урахуванням схем проведення поєднаної променевої терапії

Tumor regression degree in uterine cervix cancer with the consideration of multimodality radiotherapy protocol

На сьогодні у більшості країн світу використання передопераційної променевої терапії (ПТ) є невід'ємним компонентом комбінованого лікування місцево-поширеного раку шийки матки (РШМ) [1–4]. При виборі методу передопераційного опромінення у хворих з цією патологією основоположними факторами прогнозу є спосіб опромінювання, дози, строки, які розділяють момент завершення ПТ і виконання операції [5–7].

Одним з об'єктивних способів оцінки результатів лікування РШМ є морфометрична оцінка стану пухлинної паренхіми і строми [8].

Лікувальний патоморфоз становить комплекс індукованих лікуванням альтеративно-деструктивних порушень паренхіми і строми з розвитком компенсаторно-адаптаційних змін, головним чином, за рахунок строми пухлини та навколишніх тканин. Для об'єктивізації досліджуваної морфологічної картини променевого патоморфозу РШМ, променевих реакцій і ушкоджень були розроблені методи морфометричних досліджень, оснований на принципах і методах системної морфометрії, запропонована шкала оцінки лікувального патоморфозу, що дозволяє оцінювати ефективність антибластомного лікування [9, 10]. Віддаючи належне описовій морфології, завдяки якій упродовж кількох десятиріч одержано великий матеріал щодо патоморфозу пухлини, а також прилеглих органів і тканин, слід підкреслити, що сьогодні цих даних недостатньо для глибокого аналізу сутності процесів, які відбуваються під впливом іонізувального випромінювання і виявляються у цих медико-біологічних об'єктах, які відрізняються великою складністю і багатофакторністю.

Мета роботи — визначити характер і ступінь пухлинної регресії плоскоклітинного раку шийки матки при різних схемах проведення поєднаної променевої терапії (ПТТ) шляхом кількісної морфологічної оцінки стромально-паренхіматозних взаємовідношень.

Під спостереженням перебувало 275 хворих на РШМ II–III стадії, які одержували різні види лікування на базі Донецького обласного протипухлинного центру (ДОПЦ) у період з 1999 по 2005 рр. У дослідну групу ми включили 145 хворих на РШМ, яким проводили комбіноване лікування з використанням двоетапної методики поєднаної ПТ. Контрольну групу склали 130 пацієнток з РШМ, які пройшли курс

поєднаної променевої терапії (ППТ) за стандартною методикою.

Вік більшості пацієнток з РШМ дослідної і контрольної груп був у діапазоні 30–49 років. Середній вік склав $44,0 \pm 5,3$ року. При порівняльному аналізі (за критерієм χ^2) статистично значущих відмінностей у віковому складі між групами не виявлено ($p = 0,98$).

При аналізі гістологічних типів РШМ у більшості випадків діагностовано плоскоклітинний рак: 86 (59,3 %) — у дослідній групі і 75 (57,8 %) — у контрольній. Рідше виявлялась аденокарцинома: у 45 (31,1 %) пацієнток дослідної групи і 42 (32,4 %) — контрольної. Кількість випадків недиференційованого раку в дослідній і контрольній групах склала 14 (9,6 %) і 13 (10,0 %). При порівняльному аналізі частоти виявлення різних гістологічних типів пухлини встановлена однорідність дослідної і контрольної груп ($p = 0,98$). Вивчення і порівняльний аналіз характеру та частоти виявлення супровідних захворювань хворих на РШМ дослідної і контрольної груп вірогідних відмінностей не виявили ($p = 0,99$).

Розподіл хворих за стадіями відповідно до класифікації FIGO представлено в табл. 1.

Таблиця 1

Розподіл хворих за стадіями відповідно до класифікації FIGO

Стадія (FIGO)	Кількість хворих			
	дослідна група, n = 145		контрольна група, n = 130	
	абс.	%	абс.	%
IIa	33	22,7	34	26,2
IIb	56	38,6	57	43,8
IIIa	6	4,1	8	6,1
IIIb	50	34,5	31	23,8
Разом	145	100,0	130	100,0

У хворих на РШМ переважала II стадія захворювання: у 89 (61,3 %) випадках в дослідній групі і в 91 (70,0 %) — у контрольній. До групи хворих з IIIb стадією за Класифікацією FIGO були включені пацієнти з морфологічно підтвердженим метастатичним ураженням регіонарних лімфатичних вузлів T2a-b категорій.

Дистанційну ПТ проводили статичним методом з двох протилежних полів. Разова осередкова доза (РОД) 2,0–2,5 Гр і сумарна осередкова доза (СОД) 30 Гр, ритм опромінення — 5 сеансів на тиждень. Розміри полів опромінення залежали від індивідуальних анатомічних особливостей хворих і склали 14–16 × 15–18 см. При внутріпорожнинній ПТ РОД склала 10 Гр до СОД 20 Гр на точку А. Лікування проводили на фоні протизапальної терапії: цефазолін 1,0 до 10,0 г і метрогіл 200,0 мл протягом 5 днів. Паралельно хворі одержували внутрішні інфузії 5-фторурацилу з СОД 5 г. Через 21 день проводили комплексну оцінку ефективності лікування. Критеріями

ефективності були результати клінічного огляду (зміна розмірів первинної пухлини, динаміка інфільтрації параметральної і паравагінальної клітковини), цитологічна і морфологічна динаміка.

Ефект від проведеного першого етапу лікування оцінювали відповідно до критеріїв ВООЗ (1996 р.):

1. Повне 100 %-ве зникнення первинної пухлини визначається як «повна відповідь» (повний регрес).
2. Зменшення розміру пухлини на 50 % і більше — «часткова відповідь».
3. Зменшення розміру пухлини на 25 %, але не менше, ніж на 50 % — «стабілізація процесу».
4. Зменшення розміру пухлини менш, ніж на 25 % оцінюється як стан «без відповіді».

Після першого етапу лікування 68 (46,9 %) хворим на підставі даних клінічного обстеження виконана радикальна гістеректомія Вертгейма — Мейгса з клубовою лімфаденектомією. У післяопераційному періоді їм проведено курс дистанційної ПТ до СОД 20–25 Гр. Тим 74 (53,1 %) пацієнткам, у яких ступінь регресії пухлини після першого етапу ПТ не дозволяв виконати радикальне хірургічне втручання, після 3-тижневої перерви був проведений 2-й етап ППТ. Хворим контрольної групи здійснювали ППТ за стандартними методиками. Дози опромінення в курсі ППТ у них склали: при дистанційній променевої терапії РОД 2,5 Гр; СОД 40–45 Гр; при внутріпорожнинній — РОД 10 Гр; СОД 40–50 Гр.

Морфологічно і морфометрично гістологічні препарати 57 пацієнток ми вивчали на базі відділу морфології ЦНДЛ Донецького державного медичного університету ім. М. Горького. Шматочки тканини, фіксовані в 10 %-му розчині нейтрального формаліну, заливали в парафін за стандартною методикою. На ротаційному мікротомі МПС-2 виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 5 ± 1 мкм, які потім забарвлювали гематоксиліном та еозином за Ван-Гізонном, толуїдиновим синім при рН 2,6 і 5,3, ставили ШІК-реакцію з обробкою контрольних зрізів амілазою. Точковим методом полів Глаголева за допомогою окулярної сітки на препаратах, забарвлених гематоксиліном та еозином, визначали V_p — питомий об'єм паренхіми, V_s — питомий об'єм строми, V_v — питомий об'єм судин мікрогемодиркуляторного русла і V_n — питомий об'єм некрозу. Обчислювали K_v — коефіцієнт васкуляризації. При виконанні морфометричних досліджень керувались основними принципами, викладеними в посібнику Г.Г. Автандилова (2002). Статистично одержані дані опрацьовували за допомогою програми Excel на комп'ютері OEM IBM PC/AT Pentium. Були одержані значення середньої арифметичної (M), середнього квадратичного відхилення (σ), помилки визначення середньої арифметичної (m), коефіцієнта варіації (W) і визначений рівень вірогідності відмінностей (p) порівнюваних групових середніх за допомогою t-критерію Стьюдента.

Усім 57 пацієнткам дослідної групи на догоспітальному етапі виконана біопсія і діагностовано плоскоклітинний рак різного ступеня диференціювання:

високодиференційований плоскоклітинний рак — 40 осіб, низькодиференційований рак — 17 осіб. Мікроскопічно тканина високодиференційованого раку без променевого впливу (до лікування) була представлена солідними поліморфними комплексами плоских полігональних атипичних епітеліальних клітин з великими гіпохромними ядрами. Ці комплекси розташовані серед пучків пухкої волокнистої сполучної тканини. В епітеліальних комплексах відсутні ознаки вертикальної анізоморфності. У більшості з них відзначається тенденція до зроговіння окремих клітин або групи клітин з формуванням у центральній зоні комплексу характерних еозинофільних спіралеподібних полів кератогіаліну, так званих «ракових перлин». Виражені клітинний і ядерний поліморфізм. Виявляється безліч патологічних форм мітозу.

У низькодиференційованих формах плоскоклітинного раку практично повністю втрачені ознаки вертикальної анізоморфності і зроговіння. Цитоплазма пухлинних клітин світла, базофільна, ШІК-позитивна, містить велику кількість глікозаміногліканів та нейтральних мукополісахаридів. Ядра овальної й округлої форми, гіпохромні, містять від одного до трьох гіперхромних ядерців. В залежності від величини ядра клітин розрізняють підтипи раку: велико- і дрібноклітинний. Збільшення мітотичного індексу супроводжується збільшенням числа атипичних мітозів. Лімфоцитозитарна клітинна інфільтрація по периферії комплексів виражена слабо. В отворі ектазованих лімфатичних і кровоносних судин частіше, ніж у плоскоклітинному зроговілому раку, виявляються пухлинні емболи.

З метою визначення характеру структурних змін і ступеня патоморфозу тканини пухлини під впливом ППТ ми провели порівняльне морфологічне зіставлення структури новоутвору до і після відповідної дози гамма-терапії. Морфометричні параметри тканини плоскоклітинного РШМ під впливом ППТ наведені в табл. 2.

Порівняльне морфологічне вивчення структури РШМ показало, що, незалежно від ступеня диференціювання пухлини, як у плоскоклітинному зроговілому, так і в незроговілому раку спостерігається помірне

зниження питомого об'єму паренхіми: з $0,3613 \pm 0,0301$ до $0,1713 \pm 0,0326$ (1-ша група), $0,1680 \pm 0,0405$ (2-га група) і $0,2038 \pm 0,0382$ (контрольна), причому $p < 0,05$. Відповідно збільшується питомий об'єм стромы (V_s): з $0,2053 \pm 0,0271$ (до лікування) до $0,2201 \pm 0,0416$ (1-ша група), $0,2467 \pm 0,0311$ (2-га група) і $0,2974 \pm 0,0260$ (контрольна). Різко зростає питомий об'єм судин: $V_v = 0,0894 \pm 0,0097$ до лікування, а в 1-й, 2-й і в контрольній групах, відповідно, дорівнює $0,1205 \pm 0,0344$, $0,1392 \pm 0,0270$ і $0,1413 \pm 0,0194$ ($p < 0,05$). Також зростає і коефіцієнт васкуляризації тканини пухлини з $0,2474 \pm 0,0201$ (до лікування) до $0,6965 \pm 0,0415$ (1-ша група) і $0,8285 \pm 0,0622$ (2-га група). Однак збільшення питомого об'єму судин і коефіцієнта васкуляризації не істинне, а формальне, оскільки в пухлині не відбувається новоутворення судин, а під впливом ППТ спостерігається альтерація стінок судин мікрогемодинамічного русла, що супроводжується вираженою (в десятки разів) ектазією отвору судин. У паренхімі і стромі пухлини виявляються периваскулярний набряк і діapedезні крововиливи. За рахунок набряку збільшується і питомий об'єм стромы. Ектазія отвору МГЦР, зазвичай, супроводжується уповільненням кровотоку. В результаті цього наростає гіпоксія в паренхімі з розвитком дистрофічних і некротичних процесів у тканині пухлини.

Питомий об'єм некрозу (V_n) у плоскоклітинному раку збільшується з $0,0495 \pm 0,0168$ (до лікування) до $0,0854 \pm 0,0169$ (1-ша група), $0,0992 \pm 0,0148$ (2-га група) і $0,0975 \pm 0,0238$ (контрольна). Важливими морфологічними показниками регресії пухлинної тканини під впливом ППТ, крім зменшення питомого об'єму паренхіми, є зменшення мітотичного індексу (з $19,54 \pm 0,79$ ‰ — до лікування, до $12,36 \pm 0,71$ ‰ — 1-ша група, $11,03 \pm 0,35$ ‰ — 2-га і $14,32 \pm 0,58$ ‰ — контрольна група) і збільшення апоптотичного індексу, відповідно, у 1-й групі до $23,62 \pm 0,51$ ‰ і до $27,41 \pm 0,56$ ‰ (2-га група) порівняно з апоптотичним індексом, що дорівнює $6,29 \pm 0,70$ до лікування.

Таблиця 2

Значення морфометричних показників тканинних і клітинних параметрів плоскоклітинного РШМ до і після ППТ

Морфометричний показник	Плоскоклітинний РШМ			
	до ПТ (n = 57) (M ± m)	ППТ		
		1-ша група (n = 19)	2-га група (n = 21)	контрольна група (n = 17)
Питомий об'єм паренхіми (V_p)	$0,3613 \pm 0,0301$	$0,1713 \pm 0,0326$	$0,1680 \pm 0,0405$	$0,2038 \pm 0,0382$
Питомий об'єм стромы (V_s)	$0,2053 \pm 0,0271$	$0,2201 \pm 0,0416$	$0,2467 \pm 0,0311$	$0,2974 \pm 0,0260$
Питомий об'єм судин (V_v)	$0,0894 \pm 0,0097$	$0,1205 \pm 0,0344$	$0,1392 \pm 0,0270$	$0,1413 \pm 0,0194$
Коефіцієнт васкуляризації (K_v)	$0,2474 \pm 0,0201$	$0,6965 \pm 0,0415$	$0,8285 \pm 0,0622$	$0,5936 \pm 0,0226$
Питомий об'єм осередків некрозу (V_n)	$0,0495 \pm 0,0168$	$0,0854 \pm 0,0169$	$0,0992 \pm 0,0148$	$0,0975 \pm 0,0238$
Мітотичний індекс, ‰	$19,54 \pm 0,79$	$12,36 \pm 0,71$	$11,03 \pm 0,35$	$14,32 \pm 0,58$
Апоптотичний індекс, ‰	$6,29 \pm 0,70$	$23,62 \pm 0,51$	$27,41 \pm 0,56$	$13,24 \pm 0,63$

Більшість ракових клітин втрачають щільні десмосомальні контакти і розташовані відокремлено, хоча зовнішньо зберігається вигляд пухлинного комплексу. В початковій фазі апоптозу хроматин нерівномірно конденсований під ядерною мембраною пухлинних клітин. У цитоплазмі більшості ракових клітин чітко визначаються декілька апоптотичних тілець у вигляді фрагментованих внутріклітинних структур, включаючи уламки ядер, оточені цитоплазматичною мембраною. На наш погляд, дуже важливою не стільки морфологічною, скільки біологічною особливістю клітин плоскоклітинного РШМ є те, що більшість апоптотичних ракових клітин через різко потовщену цитоплазматичну мембрану тривалий час не піддаються фагоцитозу, на відміну від апоптотичних клітин слизової шийки матки і піхви, які утилізуються навколишніми епітеліоцитами.

Наведені вище структурні прояви регресії пухлинної тканини, індукованої проведенням поєднаної променевої терапії РШМ, свідчать про ефективність і доцільність її клінічного застосування як складової частини комбінованого лікування.

Щодо променевого патоморфозу РШМ під впливом поєднаної променевої терапії: СОД — 30 Гр від дистанційної ПТ і СОД 20 Гр від внутріпорожнинної ПТ можна відзначити, що ми одержали такі морфологічні результати: зменшення питомого об'єму паренхіми раку в середньому в 2,15 разу від її первинного об'єму, мітотичного індексу — в 1,73 разу, досить високого індексу апоптозу пухлинних клітин ($27,41 \pm 0,56$ ‰), підтверджують високу надійність застосування поєднаної променевої терапії РШМ у хворих, яким була виконана радикальна гістеректомія, після проведення першого етапу ППТ.

Таким чином, наведені основні якісні і кількісні тканинні характеристики плоскоклітинного РШМ свідчать про доцільність та ефективність застосування двоетапного методу ППТ.

Література

1. Акимов А.А., Иванов С.Д., Хансон К.П. // *Вопр. онкол.* — 2003. — Т. 49, №3. — С. 261–269.
2. Думанський Ю.В., Курієнко М.В., Куква Н.Г. // *УРЖ* — 2003. — Т. XI, вип. 2. — С. 176–177.
3. Landoni F., Maneo A., Colombo A. et al. // *Lancet.* — 1997. — Vol. 350. — P. 535–540.
4. Lerouge D., Touboul E., Lefranc J.P. // *Cancer Radiother.* — 2004. — Vol. 8, № 3. — P. 168–177.
5. Голдобенко Г.В., Канаєв С.В. // *Вопр. онкол.* — 2000. — Т. 46, №3. — С. 361–365.
6. Гранов А.М., Винокуров В.Л. *Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии.* — СПб: Фолиант, 2002. — 352 с.
7. Vincent P., Chauvet B., Serin D. // *Bull. Cancer Radiother.* — 1996. — Vol. 83, №4. — P. 385–386.
8. Автандилов Г.Г. *Основы количественной патологической анатомии. Уч. пособие.* — М.: Медицина, 2002. — 240 с.
9. Семикоз Н.Г., Шлопов В.Г. *Променевий патоморфоз органів і тканин малого таза при лікуванні раку тіла та шийки матки.* — Донецьк: Китис. — 2000. — 148 с.
10. Галахин К.А., Югринов О.Г., Курик Е.Г. // *Укр. хіміотер. журн.* — 2000. — Т. 4, №8. — С. 8–11.

Г.С. Єфимова, Ю.А. Винник, Ф.Л. Уразов
ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України», Харків, Харківська медична академія післядипломної освіти,

Харківський обласний клінічний онкологічний диспансер

Аналіз основних показників захворюваності та результатів лікування онкогінекологічних хворих у Харкові в 1990–2000 рр.

The analysis of main parameters of frequency of illness and treatment results in oncogynecological patients in Kharkiv (1990–2000)

Злоякісні новоутвори — одна з найскладніших медико-біологічних і соціально-економічних проблем України [1]. За даними Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я, захворюваність населення на злоякісні пухлини в переважній більшості регіонів країни загалом помітно зростає. Зокрема, така тенденція стосується онкогінекологічних захворювань [2, 3].

У структурі онкозахворюваності жінок України рак тіла матки (РТМ) посідає 3-тє місце і становить 22,5 на 100 тис. населення відповідної статі, поступаючись раку грудної залози (РГЗ) та злоякісним пухлинам шкіри. Слід зазначити, що РТМ належить до однієї з локалізацій, яка неухильно поширюється протягом останнього десятиріччя в нашій країні та за рубежом [4, 5], випереджаючи за темпами зростання РГЗ [2].

Безперечний інтерес становить вивчення онкогінекологічної захворюваності в другому за величиною місті України. Регіонарний канцер-реєстр, який існує в Харкові, дає можливість проаналізувати динаміку основної онкогінекологічної патології та оцінити ефективність сучасних методів лікування за період з 1990 до 2000 року [6, 7].

За даними обласного медичного інформаційно-аналітичного центру щороку в Харкові реєстрували 2,3–2,4 тис. нових випадків онкопатології в жінок, з них на частку злоякісних пухлин матки та яєчників припадало близько 20 %. Абсолютна кількість осіб, що захворіли на РТМ, рак шийки матки (РШМ), рак яєчників (РЯ) за період, що вивчався, склала 5056 людей. Кількість уперше зареєстрованих випадків даної патології протягом року становила 50,5–59,2 на 100 тис., складаючи в середньому 54,9 на 100 тис., або 450 захворювань.

Згідно з багаторічними спостереженнями РТМ постійно випереджає інші патології в структурі захворюваності на злоякісні пухлини геніталій жіночого населення Харкова. Абсолютна кількість захворілих на РТМ з 1990 по 2000 рік склала 2406 людей. Захворюваність варіювала від 22,9 до 29,2 на 100 тис. населення, з середнім значенням 26,1. На рис. 1 пода-

но динаміку захворюваності на основну онкогінекологічну патологію.

Аналіз розподілу за стадіями дозволяє встановити, що протягом досліджуваного періоду стійко переважали локальні стадії злоякісного процесу (68,0–88,2 %) з вираженою тенденцією до зростання. Водночас відзначено зменшення кількості місцево-поширених форм (III стадія) від 25,1 до 6,5 %.

Контингенти хворих на РТМ протягом періоду, що аналізується, варіювали від 1552 до 2129 осіб, відбиваючи об'єктивну тенденцію до збільшення чисельності тих, хто перебуває на обліку з цією хворобою. Індекс накопичення контингентів відображує темпи приросту чисельності хворих із даною патологією і становить відношення пацієнтів, що перебувають на обліку, до числа вперше виявлених.

Відзначено поступове зростання цього показника, що є наслідком збільшення тривалості життя хворих і непрямо свідчить на користь успішності сучасних методів лікування. На рис. 2 зображена динаміка індексу накопичення контингентів хворих на основну онкогінекологічну патологію.

П'ятирічна виживаність хворих на РТМ загалом, незважаючи на коливання, зростала і почала становити в 2000 р. 61,7 % від загальної кількості зареєстрованих хворих на дану патологію. Динаміка 5-річної виживаності хворих з основною онкогінекологічною патологією відображена на рис. 3.

Показник, що відбиває охоплення спеціальним лікуванням, дуже коливався, в середньому складаючи 75,1 %. Аналіз когорти пацієнтів зі спеціальним лікуванням продемонстрував стійке превалювання комбінованого та комплексного методів, які були застосовані в 55,3 % осіб. На рис. 4 відображено динаміку охоплення спеціальним лікуванням хворих з основною онкогінекологічною патологією.

Показник задавненості захворювання характеризується відношенням кількості виявлених розповсюджених форм нозології до загального числа виявлених. На рис. 5 відображено динаміку показника задавненості за основними локалізаціями злоякісних пухлин жіночих геніталій.

Абсолютне число тих, хто захворів на РЯ за 1990–2000 рр. становить 1376 осіб. Протягом цього періоду захворюваність варіювала в діапазоні 12,5–18,3 на 100 тис. населення, що в середньому дорівнювало 14,9. Загалом простежувалась тенденція до стабілізації захворюваності на РЯ.

Розподіл хворих залежно від стадії захворювання впродовж зазначеного періоду був досить нерівномірним. Питома вага локалізованих форм (I–II стадії) дорівнювала менше половини (в середньому 39,1 %).

Питома вага місцево-поширених форм (III стадія) коливалась від 44,2 у 1990 р. до 19,8 % в 1996 р. із середнім значенням 30,2. Первино-метастатичні форми РЯ (IV стадія) впродовж досліджуваного терміну становили в середньому 30,7 %. Загалом відзначено зростання їх питомої ваги з тенденцією до стабілізації за останні три роки.

Контингенти хворих на РЯ були досить стабільними впродовж періоду, що вивчався. В абсолютних значеннях вони склали 663–733 жінок в 1990 та 1999 рр. відповідно. Відносні значення були більш демонстративні й свідчили про лінійне зростання чисельності когорти хворих з даною патологією. Індекс накопичення контингентів відображував позитивну динаміку і змінювався від 4,25 до 7,26 з медіаною 5,77.

Питома вага хворих на РЯ, що прожили 5 і більше років, в цілому зростала з 43,2 % у 1990 р. до 58,3 % — у 2000 р. Проте в середньому їх чисельність не перевищувала половини від кількості хворих, які перебували на обліку з приводу даної патології (45,7 %).

Охоплення спеціальним лікуванням усієї когорти хворих було досить нерівномірним і становило 39,8–87,0 % по відношенню до вперше виявлених. Менше половини таких пацієнтів отримали спеціальне лікування в 1992–1995 рр. При аналізі розподілу хворих відповідно до методів лікування виявляється стійке переважання пацієнтів, що отримали комбіноване чи комплексне лікування (в середньому 60,4 %). На рис. 6 відображена динаміка охоплення комбінованим і комплексним лікуванням хворих на основну онкогінекологічну патологію.

Показник задавненості при РЯ залишався стабільно високим, що свідчить про пізню виявляємість даної патології. Варто зазначити, що цей показник в його середньому значенні в 4 рази перевищує такий при РТМ, що видно з рис. 7.

Рак шийки матки впродовж ряду років утримував 3-тє місце серед онкогінекологічних захворювань у м. Харкові. Абсолютна кількість осіб, що захворіли на РШМ за 1990–2000 рр., склала 1274. Показник захворюваності варіював у межах від 11,9 до 17,0 на 100 тис. жителів, медіана дорівнювала 13,1. Впродовж останніх 4 років відзначалася стабілізація захворюваності як в абсолютних, так і у відносних цифрах. Протягом зазначеного періоду переважали локальні форми захворювання — в середньому вони зустрічались у 79,4 %. Загалом простежувалась тенденція відносного зменшення кількості локальних форм у структурі захворюваності на РШМ. Місцево-поширена форма хвороби (III стадія) траплялася в середньому в 12,4 %, генералізована (IV ст.) — в середньому у 8,2 %.

При аналізі в динаміці привертає увагу поступове зростання значення показника задавненості впродовж досліджуваного періоду.

Контингенти хворих на РШМ становили 151,8–180,2 на 100 тис. жителів (2000 та 1998 рр. відповідно) із середнім значенням 172,4. Відзначено лінійне зменшення питомої ваги таких контингентів протягом усього періоду, що набуло яскраво вираженого характеру в 1999–2000 рр.

Індекс накопичення контингентів змінювався в часі з двофазовим характером змінень. Зниження цього показника відбувалося лінійно як у першій половині досліджуваного періоду, так і в другій, з 14,1 до 10,2

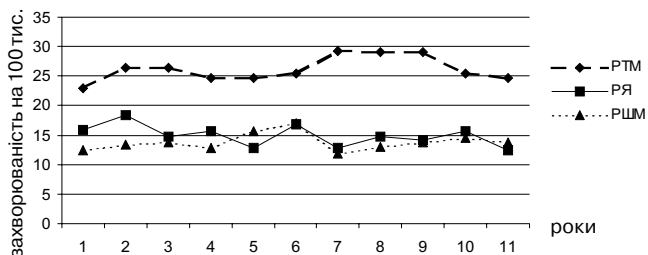


Рис. 1. Динаміка захворюваності на основну онкогінекологічну патологію населення Харкова у 1990–2000 рр.

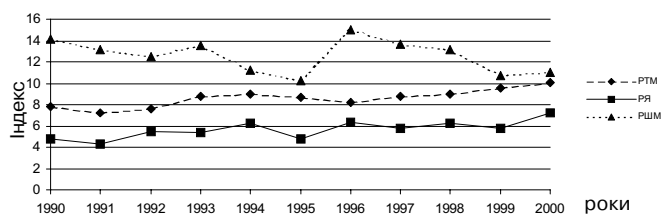


Рис. 2. Динаміка індексу накопичення контингентів хворих з основною онкогінекологічною патологією

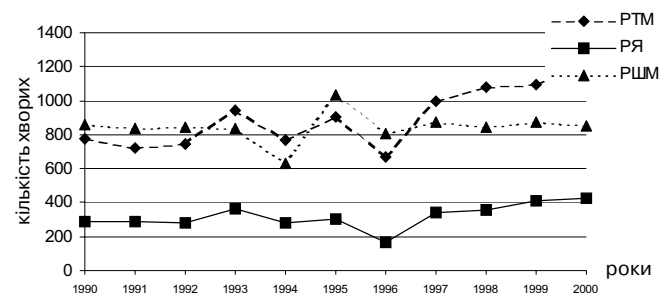


Рис. 3. П'ятирічна виживаність онкогінекологічних хворих

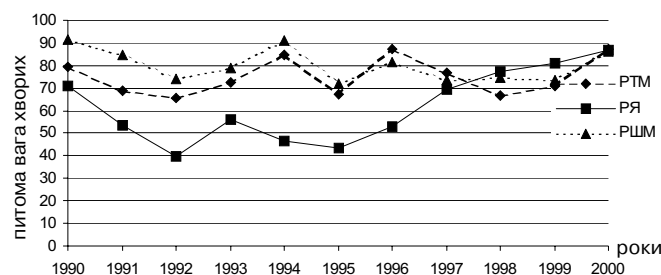


Рис. 4. Динаміка охоплення спеціальним лікуванням онкогінекологічних хворих

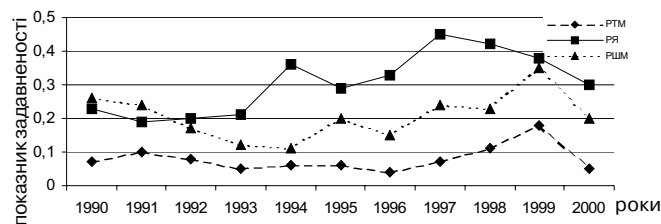


Рис. 5. Динаміка показника задованеності при основних локалізаціях пухлин жіночої статеві сфери

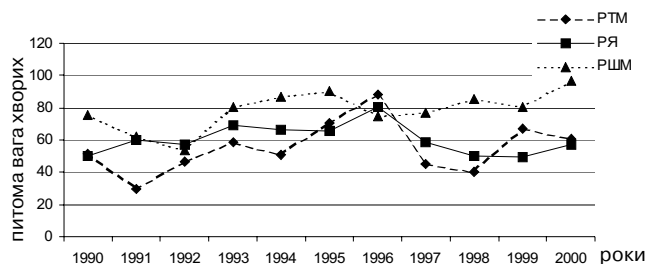


Рис. 6. Динаміка охоплення онкогінекологічних хворих комбінованим і комплексним лікуванням

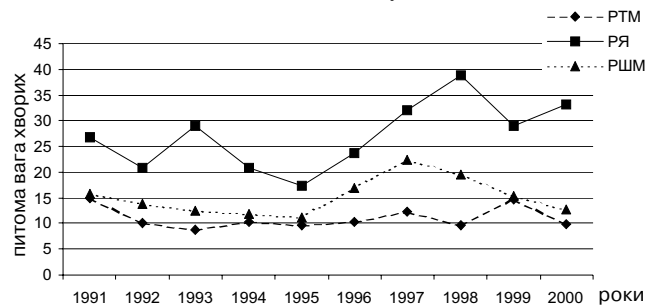


Рис. 7. Динаміка виживаності до 1 року хворих на основну онкогінекологічну патологію

(1990–1995 рр.) і з 15,0 до 11,0 (1996–2000 рр.). Середнє значення індексу накопичення контингентів дорівнювало 12,6.

П'ятирічна виживаність хворих на РШМ протягом зазначеного терміну мала досить широкий діапазон коливань. Прожили 5 і більше років серед осіб, що були на обліку, від 42,3 % у 1994 р. до 71,0 % — в 1995 р. У 2000 р. їх частка становила 70,2 %, що на 13,6 % більше, ніж у 1990 р.

Спеціальне лікування було проведено у 71,8–91,7 % пацієнтів відносно вперше захворілих. При аналізі розподілу хворих відповідно до методів лікування привертає увагу безперечне переважання в програмах лікування променевого компонента (53,9–90,6 %) в середньому 71,1 %. В динаміці виявлено тенденцію до збільшення питомої ваги хворих з променевим методом лікування. В 2000 р. частка таких пацієнтів склала 86,5 %, що на 10,7 % вище, ніж у 1990 р.

Перше рангове місце серед онкогінекологічних захворювань, аналогічно національним показникам, займає РТМ — 26,1 випадку на 100 тис., на 2-му місці, на відміну від національних, вийшов РЯ — 14,9, а на 3-му — РШМ, що становить — 13,8.

На підставі проведеного аналізу онкогінекологічної захворюваності в Харкові за період 1990–2000 рр. можна зробити висновок, що серед основних локалізацій злоякісних пухлин жіночих геніталій у популяції сталося вірогідне зростання захворюваності тільки на РТМ. Відзначається лише деяка тенденція до збільшення захворюваності на РШМ у поєднанні з переконливим зростанням питомої ваги місцево-поширених форм цієї патології. Захворюваність на РЯ зазнала вірогідного зниження при безперечному зростанні

числа первинно-метастатичних форм захворювання. Разом з тим у структурі захворюваності на РТМ за-реєстроване стійке зменшення частки місцево-поши-рених та генералізованих форм, а при РЯ, навпаки, — неухильне збільшення числа первинно-метастатичних форм захворювання.

Серед сприятливих тенденцій слід відзначити зро-стання питомої ваги хворих з пухлинами жіночих ге-ніталій, що отримували комбіноване і комплексне ліку-вання, збільшення чисельності виявлених контингентів онкогінекологічних пацієнтів, а також абсолютного і відносного числа хворих, які прожили 5 і більше років.

Література

1. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / Під ред. Ю.В. Вороненка, В.Ф. Москаленка. — Тер-нопіль: Укрмедкнига, 2000 р. — 677 с.
2. Медична статистика України. Статистичний огляд основних показників здоров'я населення України та ресурсів охорони здоров'я за 1993–1997 рр. — К., 1998. — 302 с.
3. Розповсюдженість злоякісних новоутворень в популя-ції України в 1991–1996 рр. (епідеміологічні та організаційні аспекти проблеми). — К., 1997. — С. 113.
4. Трапезников Н. Н., Абдрахманов Ж. Н., Алиев Д. А., Барсегян В. С. и др. // Онкол. — 2000. — Т. 2, № 1–2. — С. 6–10.
5. Мерабишвили В. М., Попова С. П., Урманчеева А. Ф. и др. // Вопр. онкол. — 1999. — № 3. — С. 233–237.
6. Основні показники здоров'я населення та діяльності лікувально-профілактичних установ Харківської області за 1997–1998 рр. — Харків, 1999. — С. 98.
7. Основні показники здоров'я населення та діяльності лікувально-профілактичних установ Харківської області за 1999–2000 рр. — Харків, 2001. — 100 с.

И.В. Залуцкий, Э.А. Жаврид,
А.А. Машевский, Н.И. Крутилина,
И.И. Минайло, Н.А. Артемова,
Е.Л. Слобина, В.В. Синайко

ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»,
Минск, Республика Беларусь

Лучевая терапия опухолей центральной нервной системы Radiation therapy for central nervous system tumors

В последние 10 лет в Беларуси злокачественными опухолями центральной нервной системы (мозговых оболочек, головного мозга, других отделов центральной нервной системы) ежегодно заболевало в среднем 450 человек. В 2005 г. зарегистрировано 457 новых случаев злокачественных опухолей этих локализаций: 238 — среди мужчин и 219 — среди женщин, причем, 89,9 % (411 случаев) злокачественных новообразований центральной нервной системы пришлось на опухоли головного мозга.

У взрослых наиболее часто встречаются нейроэпителиальные опухоли (глиомы) — 58 % и менингиомы — 28 %. Опухоли головного мозга составляют 92 %, опухоли спинного мозга — 8 %.

о у 15 % больных раком в результате гематогенной диссеминации системного онкологического заболевания. Среди солидных опухолей рак легкого и рак грудной железы наиболее часто метастазируют в центральную нервную систему (ЦНС), а меланома, рак яичка и почки — в головной мозг, однако их относительная редкость объясняет низкую частоту этих новообразований в больших контингентах больных с метастазами в головной мозг.

В настоящее время в Республике Беларусь разработаны и внедрены стандартизированные методики лучевой терапии (ЛТ) опухолей центральной нервной системы согласно Приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 9 февраля 2007 года № 80 «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований».

Противопоказания к проведению ЛТ:

некупируемая тяжесть состояния больного;
отек головного мозга с клиническими признаками дислокации в полости черепа.

Лучевое лечение проводят на фоне назначения кортикостероидов, суточная доза определяется индивидуально. Кортикостероиды уменьшают околоопухолевый отек, снижают объемный эффект опухоли и внутричерепное давление. Дексаметазон — кортикостероид выбора, что связано с его минимальной минералокортикоидной активностью. Начальная доза — примерно 16 мг/день, но ее регулируют, повышая или снижая, чтобы достичь минимальной дозы, необходимой для купирования неврологических симптомов. Длительное применение кортикостероидов связано с развитием гипертензии, сахарного диабета, некототического гиперосмолярного состояния, миопатии, увеличением веса, бессонницей и остеопорозом. Все больные, принимающие кортикостероиды в течение более 6 недель, должны получать профилактическое антибактериальное лечение против пневмонии *Pneumocystis carinii*. Им назначают бисептол 3 последовательных дня в неделю по 480 мг 2 раза в день. Профилактика должна продолжаться в течение 1 мес. после окончания приема стероидов.

Больным, у которых в анамнезе были эпизоды судорожного синдрома, назначают противосудорожные средства: топирамат в дозе 0,2–0,4 г (до 0,5 г) в сутки в два приема, или препараты вальпроевой кислоты в дозе 20–30 мг/кг (до 50 мг/кг) в сутки или карбамазепин — 0,2 г 2–4 раза в сутки, или другие препараты, обеспечивающие купирование припадков. С целью профилактики противосудорожные препараты не назначают.

Предлучевая подготовка включает:

МРТ/КТ головного мозга с контрастным усилением;

осмотр невролога, включая оценку когнитивных функций;

осмотр окулиста;

по показаниям — МРТ спинного мозга (эмбриональные опухоли, эпендимомы, лимфомы, герминоклеточные опухоли);

по показаниям — исследование спинномозговой жидкости (эмбриональные опухоли, эпендимомы, лимфомы, герминоклеточные опухоли, подозрение на воспалительный процесс и т.д.).

При проведении ЛТ предлучевая подготовка осуществляется с использованием рентгеновских симуляторов, обязательным условием является иммобилизация пациента. Расчет физических условий облучения производится компьютерными планирующими 3D-системами.

Облучение осуществляется на линейных ускорителях. Линейный ускоритель должен иметь многопластинчатую диафрагму (коллиматор), систему регистрации порталных изображений (EPID), систему верификации условий облучения для точного позиционирования пациента и локализации мишени в рамках обеспечения IGRT, систему реализации облучения с модулированной интенсивностью дозы (IMRT), систему реализации интра- и экстракраниальной стереотаксической ЛТ.

Низкозлокачественные (Grade 1–2) астроцитомы, олигодендроглиомы, смешанные глиомы, нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли

Если удалось выполнить полное удаление опухоли, то ЛТ может быть отсрочена до тех пор, пока МРТ- или КТ-исследования убедительно не подтвердят наличие рецидива, хирургическое лечение которого невозможно.

Если полное удаление опухоли выполнить не удалось, рекомендуется послеоперационное облучение в зависимости от клинического состояния больного. Пациенты с купируемым судорожным синдромом и отсутствием неврологических нарушений могут находиться под наблюдением, а ЛТ может быть отложена до появления клинических или рентгенографических признаков прогрессирования процесса. Больные с прогрессирующей неврологической дисфункцией, такой как проблемы с речью или расстройство познавательной способности, нуждаются в немедленной терапии.

Лучевая терапия должна подводиться с использованием линейного ускорителя ежедневными фракциями по 1,8–2,0 Гр до суммарной дозы 50,0–50,4 Гр. Поля облучения должны включать только объем первичной опухоли, определенной на МРТ, но не охватывать весь головной мозг. Проводят ЛТ локальными полями, включающими зону опухоли после контрастного усиления + 2 см от границы этой зоны.

Высокозлокачественные (Grade 3–4) астроцитомы, олигодендроглиомы, смешанные глиомы, нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли

При этих новообразованиях рекомендуется проведение ЛТ локальными полями, независимо от объема хирургического вмешательства. Начальный объем включает в себя опухоль с контрастным усилением + зона отека + 2–3 см; после подведения СОД 46 Гр объем уменьшается и включает в себя опухоль

+ 1–2,5 см. При распространении опухоли до средней линии, в том числе в пределах мозолистого тела, отступ от границ объема опухоли в контралатеральную часть головного мозга должен составлять 5–7 мм, в зависимости от способа иммобилизации пациента. Лучевая терапия на первичный очаг в дозе до 60 Гр 30–33 фракциями (РОД = 1,8–2,0 Гр) является стандартным методом лечения высокозлокачественных глиом; эта величина дозы несколько выше порога лучевого некроза. Примерно у половины больных с анапластическими астроцитомами рентгенографические данные свидетельствуют о наличии ответа на облучение в дозе 60 Гр, а при мультиформной глиобластоме — у 25 % больных. Полная регрессия и той и другой опухоли, подтвержденная рентгенографически, бывает редко.

Для пациентов 60 лет и старше при состоянии по шкале Карновского менее 50 % рекомендуется проведение паллиативного курса ЛТ в СОД = 30 Гр за 10 фракций либо СОД = 20 Гр за 5 фракций. При значительном улучшении неврологического статуса во время проведения ЛТ или в течение 2 недель после ее завершения, возможно добавление дозы локально (boost) в СОД 18 Гр за 10 фракций.

Эмбриональные опухоли

Медуллобластомы у взрослых бывают редко, развиваются в мозжечке и всегда являются высокозлокачественными новообразованиями. Послеоперационное стадирование медуллобластомы проводится на основе МРТ/КТ с контрастированием, а также исследования спинного мозга (МРТ с контрастированием в сочетании с цитологическим исследованием спинномозговой жидкости). Для определения тактики лечения устанавливается прогностическая группа риска (стандартный и высокий риск) с учетом остаточной опухоли и распространенности процесса.

Примитивные нейроэктодермальные опухоли (PNET), нейробластома — высокозлокачественные, агрессивные образования, обычно возникающие также у детей. Их прогноз обычно хуже, чем у медуллобластомы.

Вышеперечисленные опухоли относятся к новообразованиям с высоким риском краниоспинального распространения. Высокий эффект в лечении этих опухолей дает краниоспинальное облучение (КСО).

Тактика послеоперационного лечения определяется прогностической группой риска. К стандартной группе риска относятся эмбриональные опухоли ЦНС, которым выполнена резекция более 50 % опухоли и нет метастатического поражения.

Лечение пациентов группы стандартного риска включает послеоперационное краниоспинальное и локальное облучение.

Объем облучения охватывает весь головной и спинной мозг. Симуляция полей для планирования КСО включает много этапов. Больные должны лечиться в положении prone на специальном фиксирующем устройстве (мешке) с фиксацией лица и головы. Голова и шея должны быть максимально выпрямлены

насколько это возможно. На этапе первичной симуляции должны быть промаркированы рентгеноконтрастными метками три референтные точки, расположенные на коже вдоль позвоночника: первая — на уровне Th1 позвонка, вторая — на уровне S2, третья — на середине расстояния между первыми двумя метками. Также должны быть установлены рентгеноконтрастные метки на коже в латеральных углах глаз. Размер меток не должен превышать 1 мм.

Для планирования необходимо использовать данные спиральных КТ-исследований: для области головы и шеи — сканы 3 мм толщиной с расстоянием 3 мм между ними, для грудного, абдоминального и тазового отделов позвоночника — 5 × 5 мм.

Обычно нижняя граница спинномозгового поля находится на уровне соединения S2/S3 позвонков. Однако, использование МРТ может уточнить положение этой границы от S1 до верхнего края S4 (использование обычных симуляционных снимков недопустимо).

Для облучения головного мозга используют 2 латеральных поля. Для облучения спинного мозга — обычно 2 спинномозговых поля — грудное и люмбальное. Для улучшения дозного распределения возможно применение компенсаторов. Должны быть запланированы и использоваться 2 или более подвижных соединения между полями шириной 1 см каждое в краниальном направлении. Облучение проводят ежедневно с использованием тормозного фотонного излучения с энергией 6 МВ, РИО 100.

После завершения краниоспинального облучения проводят ЛТ с локальных полей. В объем облучения включают объем опухоли с зоной контрастного усиления либо послеоперационную кисту плюс 1–2 см, РОД 1,8 Гр, СОД 25, 2 Гр (всего за 14 фракций).

Эпендимомы

Внутричерепные эпендимомы относительно редки, составляют менее 2 % всех опухолей головного мозга. Чаще всего они наблюдаются в задней черепной ямке или в спинном мозгу, хотя могут также возникать в отделе, расположенном над мозжечковым наметом. Гистологически эпендимомы обычно являются высокодифференцированными опухолями, но большая частота рецидива указывает на их злокачественную природу.

Для определения тактики послеоперационной ЛТ необходимо уточнить распространение опухоли по спинномозговому каналу. Проводится МРТ-исследование спинного мозга и спинномозговой жидкости методом «Цитоспин».

При поражении спинного мозга выполняют краниоспинальное облучение. При отсутствии поражения — только локальное облучение.

Менингиомы

Менингиомы хорошо излечиваются с помощью полной хирургической резекции. Однако часто невозможно полностью резецировать опухоли основания черепа и новообразования, поражающие синусы твердой мозговой оболочки. Для некоторых больных с

такими опухолями показан курс послеоперационной ЛТ. Обычно облучается рентгенографически (по данным МРТ, КТ) определяемая область опухоли с применением трехмерного (3D) планирования облучения.

Показания к послеоперационной ЛТ:

биопсия и частичное удаление доброкачественных менингиом при Grade 1–2 (при тотальном и субтотальном удалении — динамическое наблюдение); анапластические менингиомы (Grade 3) — вне зависимости от объема оперативного вмешательства.

Опухоли паренхимы шишковидной железы

К этой группе относятся пинеоцитомы Grade II, пинеобластомы Grade IV, опухоль паренхимы шишковидной железы с умеренной дифференцировкой.

Больные с тотальным удалением пинеоцитомы Grade II могут подлежать динамическому наблюдению, пациентам с частичным удалением опухоли проводят локальную ЛТ.

При пинеобластомах после выполнения хирургического лечения в максимально возможных объемах показано краниоспинальное облучение.

Опухоли сельлярной области

При тотальном удалении краниофарингиомы проводится динамическое наблюдение за больным. Локальную ЛТ проводят после частичного удаления опухоли либо биопсии или опорожнения опухолевой кисты.

Лимфомы

Тактика лечения первичных негоджкинских лимфом ЦНС определяется исходным статусом по шкале Карновского (более или менее 40 баллов), клиренсом креатинина (более или менее 50). У больных в возрасте более 60 лет химиотерапия при первичной лимфоме ЦНС является предпочтительным методом лечения, поскольку ЛТ (или химиолучевая терапия) усиливает непосредственные и отдаленные нейротоксические эффекты.

При исходно низком статусе по шкале Карновского (менее 40 баллов) и клиренсе креатинина менее 50 мл/мин больным показана краниальная ЛТ (СОД 40 Гр). При выявлении клеток лимфомы в спинномозговой жидкости (методика исследования «Цитоспин») проводят еженедельное интратекальное введение метотрексата в дозе 15 мг (не менее 6 введений). При выявлении патологических очагов по данным МРТ (с контрастным усилением) рассматривают вопрос о возможности локального спинального облучения.

При статусе по шкале Карновского более 40 баллов и клиренсе креатинина выше 50 мл/мин больным проводят химиотерапию. При клинической эффективности ее режимов последующую ЛТ больным не проводят.

Герминоклеточные опухоли ЦНС

Тактика послеоперационного лечения герминоклеточных опухолей ЦНС определяется уровнем секреции α -фетопротейна или β -хорионического гонадотропина, которые могут определяться как в сыворот-

ке крови, так и в спинномозговой жидкости. В зависимости от уровня данных показателей все больные с герминоклеточными новообразованиями ЦНС разделяются на 2 группы: с секреторирующими и несекретирующими опухолями.

При секреторирующих новообразованиях в послеоперационном периоде лечение начинают с 4 курсов РЕИ системной химиотерапии на фоне гидратационной терапии (1,5–2,0 л/м²):

РЕИ: цисплатин 20 мг/м²/день — внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1–5-й дни;

этопозид 100 мг/м² внутривенно в течение 1 ч в 1–3-й дни;

ифосфамид 1500 мг/м²/день внутривенно в течение 1 ч в 1–5-й дни;

месна 400 мг/м² внутривенно струйно до введения ифосфамида, на 4-й и 8-й ч после начала введения ифосфамида.

При статусе по шкале Карновского менее 50 баллов доза ифосфамида редуцируется до 1000 мг/м²/день.

Через 3 недели после химиотерапии больным проводят ЛТ. Ее объем зависит от исходной распространенности опухоли. При метастатическом поражении (диссеминированные формы) больные получают краниоспинальное облучение. При отсутствии метастатического поражения проводят только локальное облучение первичного распространения опухоли в СОД 45 Гр, РОД 1,8 Гр (всего 25 фракций).

При несекретирующих опухолях больные в послеоперационном периоде получают только краниоспинальное облучение.

Опухоли ствола головного мозга

Чаще всего (в порядке убывания) опухоли данной локализации представлены астроцитомами, глиобластомами и эпендимомы. Радикальное хирургическое вмешательство для этой группы опухолей в настоящее время невыполнимо. Лучевая терапия увеличивает продолжительность жизни и улучшает неврологический статус. Объем облучения включает опухоль + 2 см от границ ее объема. Для хорошо ограниченных опухолей отступ может быть меньше. Классический режим предусматривает применение РОД 1,8 Гр, СОД = 54 Гр.

При первичных опухолях ствола мозга в случае невозможности выполнения эксцизионной биопсии допускается проведение ЛТ без гистологической верификации (по решению консилиума).

Метастатические опухоли мозга

У симптоматических больных с метастазами в головной мозг медиана выживаемости составляет около 1 мес. без лечения и 3–6 мес. при ЛТ всего головного мозга. При этом нет значительных различий в применении следующих режимов фракционирования облучения (20 Гр за 5 фракций, 24 Гр за 6 фракций, 30 Гр за 10 фракций, 40 Гр за 20 фракций). Более длительный режим применяют у пациентов с незначительными признаками системного процесса или при

отсутствии таковых, а также после резекции одиночного метастаза в головном мозгу, поскольку у этих больных имеется возможность длительной выживаемости или даже излечиваемости. Использование режимов облучения крупными фракциями связано с увеличением риска неврологических осложнений.

Аденомы гипофиза

При гормонально инертных аденомах гипофиза, которые персистентны или рецидивируют после операции, 45–50 Гр подводят 25–28 фракциями к рентгенографически определяемым границам опухоли (по данным КТ, МРТ). При болезни Кушинга и акромегалии для достижения биохимической ремиссии необходимы более высокие дозы.

Наблюдение, сроки и объем обследования

При опухолях низкой степени злокачественности (Grade I–II) МРТ или КТ в первый год — 1 раз в 6 месяцев, в дальнейшем — 1 раз в год.

При опухолях высокой степени злокачественности (Grade III–IV) МРТ или КТ — 1 раз в 3 месяца в 1-й год, в дальнейшем — каждые 6 месяцев.

И.В. Залуцкий, А.А. Машевский,
Н.И. Крутилина, И.И. Минайло

*ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»,
Минск, Республика Беларусь*

Высокие технологии в радиационной онкологии — основа создания центра компетенции

High technologies in radiation oncology: foundation for creation of competence center

Внедрение и развитие современных технологий лечения онкологических больных — одна из актуальных проблем здравоохранения. Прогресс в области лечения таких больных в последние десятилетия во многом связан с успехами лучевой терапии (ЛТ).

Среди существующих методов лечения онкологических больных первое место по частоте и широте спектра применения занимает ЛТ. В высокоразвитых странах она используется не менее, чем у 60 % случаев онкологических заболеваний (отдельно, в комплексе с лекарственным и хирургическим лечением, а также в качестве симптоматического и паллиативного средства помощи тем пациентам, которым другие методы лечения помочь уже не в силах).

В настоящее время происходит переориентация качества аппаратов дистанционной лучевой терапии: отказ от установок дистанционной гамма-терапии с зарядом радиоактивного кобальта в пользу ускорительной техники. Техническое перевооружение радиологической службы Республики Беларусь основано на тщательном расчете потребности в оборудовании

с учетом численности населения, обслуживаемого онкологическим учреждением. Оно должно осуществляться также с учетом необходимости проведения высококачественного конформного облучения не менее чем у половины больных, подлежащих ЛТ. При этом необходимо учитывать следующее (рекомендации ВОЗ):

расчет технического оснащения радиотерапевтическим оборудованием онкологических учреждений должен производиться из расчета 1 аппарат дистанционной ЛТ (ускоритель) на 250000 населения; 1 аппарат брахитерапии — на 800000–1200000 населения;

ориентация на радиотерапевтические комплексы, включающие аппараты дистанционной ЛТ (преимущественно линейные ускорители) с многолепестковыми коллиматорами, компьютерный томограф, рентгеновский симулятор, компьютерные системы объемного планирования облучения, систему визуализации дозного поля, связанные между собой единой локальной сетью, а также систему дозиметрии, систему фиксации и воспроизведения положения больного при облучении; а также брахитерапевтические комплексы.

Для того, чтобы ЛТ была высокоэффективной, помимо специальных знаний о радиобиологии опухолей, точном выборе ежедневной и суммарной дозы облучения, времени ее подведения, практически важно полностью обеспечить облучение опухоли (какой бы сложной объемной конфигурацией она не обладала), при этом минимально воздействуя на близлежащие здоровые ткани. Решение этой стратегически важной задачи, предполагающей так называемое «конформное облучение», возможно только с помощью современных технологий ЛТ.

В марте 2005 года в ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» установлен современный радиотерапевтический комплекс для проведения ЛТ, в состав которого входят:

А. Линейный ускоритель электронов Clinac 2300C/D с энергией фотонов 6 и 18 МВ и энергией электронов 4, 6, 9, 12, 16 и 20 МэВ, с компьютерной системой управления, динамической многопластинчатой диафрагмой Millennium MLC, пакетом программ, позволяющим реализовать облучение с помощью множества сегментных полей (метод Step & Shoot), а также с помощью непрерывного изменения конфигурации поля (метод Sliding Windows) и следующими системами:

отображения в реальном времени Portal Vision с пакетом программ для обработки и просмотра изображений;

управления и верификации лучевой терапии VARIS;

синхронизации работы ускорителя с фазами дыхания пациентов RPM Respiratory Gating;

вывода пучка «тонкий фотонный луч» (стереотаксис) и системой планирования Brain Scan;

реализации облучения с модулированной интенсивностью (IMRT).

Б. Компьютерная система оптимального трехмерного планирования облучения ECLIPSE 3D, включая конформное облучение и IMRT-планирование.

В. Станция виртуальной симуляции Soma Vision для создания трехмерной модели облучаемого пациента, передаваемой на системы компьютерного планирования облучения и дополнительные рабочие станции для просмотра и обсуждения.

Г. Спиральный топометрический компьютерный рентгеновский томограф Light Speed RT для топометрической подготовки пациентов к облучению с возможностью передачи данных в формате DICOM 3 /DICOM RT по компьютерной сети.

Д. Рентгеновский симулятор Varian ACUITY EX с томографической приставкой Cone-Beam CT для проверки выбранных оптимальных планов и разметки полей облучения, подключенный к компьютерной сети.

Е. Система дозиметрии радиотерапевтического комплекса фирмы RTW Freiburg.

Ж. Набор фиксирующих принадлежностей.

З. Сетевое обеспечение комплекса.

И. Сервер для баз данных пациентов и изображений.

На линейном ускорителе Clinac 2300 возможно проведение таких современных методик конформной ЛТ, как трехмерная конформная, ЛТ с модуляцией интенсивности дозы, интракраниальная стереотаксическая ЛТ хирургия опухолей округлой формы до 2 см в диаметре, четырехмерная конформная ЛТ.

Конформную ЛТ на радиотерапевтическом комплексе получают больные с опухолями центральной нервной системы, орбиты, лицевого черепа, грудной полости, брюшной полости, малого таза и злокачественными лимфомами I–III стадии.

В клинической практике используют также медицинский ускоритель электронов «Мэватрон-КД2», два гамма-терапевтических аппарата РОКУС-АМ, системы 3D-планирования дистанционного облучения «Хелакс» и «Плато». Для контактного облучения пациентов в институте применяют аппараты MicroSelectron-HDR и MicroSelectron-PDR, система планирования контактного облучения PLATO, симулятор Simulix (Нуклетрон), система планирования контактного облучения опухолей предстательной железы в реальном времени SWIFT (Нуклетрон). Все оборудование, за исключением двух аппаратов РОКУС-АМ, имеет необходимые международные сертификаты.

В ГУ «НИИО и МР им. Н.Н. Александрова» проводится контактная внутриполостная, внутритканевая, внутрисветовая лучевая терапия большим опухолью различных локализаций (женской половой системы, прямой кишки, кожи, бронхов, пищевода, полости рта). Выполняется брахитерапия, управляемая по объемным изображениям в реальном времени локализованного рака предстательной железы. Сеанс проводится под эпидуральной анестезией, импланти-

рование игл ведется под контролем трансректального ультразвукового исследования в реальном времени. Это позволяет еще больше снизить уровень побочных эффектов (со стороны нормальных тканей и частоты сохранения потенции) за счет более точного планирования и непосредственной последовательности лечебного сеанса после этапа планирования, сократить время пребывания на больничной койке, ликвидировать послеоперационную летальность.

Для дозиметрического контроля ЛТ имеется практически полный сертифицированный набор дозиметров, автоматизированных водных фантомов, приборов для контроля качества ЛТ. Функционирует лаборатория для аттестации клинических дозиметров.

Институт имеет необходимые лицензии на право применения радиоактивных веществ и источников ионизирующего излучения в клинической практике.

Здесь разработаны и утверждены стандарты диагностики и лечения злокачественных новообразований в системе Министерства здравоохранения Республики Беларусь [1]. Имеются утвержденные протоколы дозиметрической калибровки всех типов аппаратов для дистанционного и контактного облучения, утверждены протоколы контроля качества гамма-терапевтических аппаратов для дистанционного облучения, медицинских ускорителей электронов и компьютерных систем планирования облучения, рентгеновских симуляторов и компьютерных рентгеновских томографов [2]. Подготовлены и находятся на стадии утверждения протоколы контроля качества гамма-терапевтических аппаратов для контактного облучения и дозиметрического оборудования.

Практическое внедрение эффективных методик ЛТ с использованием современного радиотерапевтического оборудования обеспечит решение важной государственной задачи — повышение качества лучевого лечения онкологических больных: позволит улучшить результаты лечения на 10–15 %, существенно снизив при этом побочное облучение медицинского персонала и больных.

Министерству здравоохранения Республики Беларусь принадлежала инициатива разработки проекта по созданию Центра компетенции по радиационной онкологии (ЦКРО) на базе ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Таким центром признается учреждение, в котором проводится ЛТ онкологическим больным на современном мировом уровне и осуществляется обучение всего персонала, работающего в службе ЛТ [3].

Утверждение ЦКРО осуществляется Министерством здравоохранения страны после получения онкологическим учреждением сертификата ISO 9000, который выдается специальными аудиторскими фирмами на срок не более 3 лет. Регистрация ЦКРО осуществляется также в Международном Агентстве по Атомной Энергии (МАГАТЭ).

В настоящее время утвержден проект МАГАТЭ ВУЕ 6008 «Создание Центра компетенции по радиа-

ционной онкологии» на базе ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Создание таких центров представляет собой закономерный путь дальнейшего совершенствования службы ЛТ, что позволит осуществлять высококачественную ЛТ онкологическим больным, оказывать любую консультативную помощь в области радиационной онкологии лечебным учреждениям, а также сможет обеспечить лечение граждан других стран, в том числе дальнего зарубежья.

Создание Центра компетенции будет способствовать повышению профессиональной квалификации клинического и технического персонала, работающего в службе ЛТ, позволит принимать участие в кооперированных международных проектах по разработке новых методов ЛТ.

Литература

1. Алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями / Под ред. И.В. Залуцкого, Э.А. Жаврида // Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 9 февраля 2007 г. №80 — Минск, 2007. — 509 с.
2. Тарутин И.Г. Радиационная защита при медицинском облучении. — Минск, 2005. — 336 с.
3. Izewska J. Radiotherapy Centres of Competence Quality Audit Methodology: QUATRO and procedures / Report on Regional Coordination and Planning Meeting on Cancer Management in TC Europe Member States, (31 Jan. — 1 Febr., Vienna, 2005).

В.С. Іванкова¹, Е.А. Дьоміна²,
Т.М. Козаренко¹

ДУ «Інститут онкології АМН України»¹,
Інститут експериментальної патології,
онкології і радіобіології
ім. Р.Є Кавецького НАН України²,
Київ

Основні парадигми радіаційної онкології

Main paradigms of radiation oncology

Проблема рецидивів, підвищення резистентності пухлинних клітин до повторних курсів опромінення — один із лімітуючих факторів променевої терапії (ПТ). Механізм виживання пухлинних клітин після великих доз опромінення і збільшення їх резистентності досі невідомий. Окрім того, за період від початкової стадії канцерогенезу до клінічного прояву пухлини набувають індивідуальних генетично детермінованих властивостей. Саме тому підвищення ефективності ПТ пов'язують із проблемою індивідуальної радіочутливості пухлин і пухлиноносіїв. У зв'язку з цим зупинимось на основній парадигмі радіаційної онкології — радіорезистентності пухлини як початкової, так і набутої впродовж ПТ. Зауважимо, що саме проблема набутої радіорезистентності (РР) злоякісних новоутворів має принципове значення, бо обмежує не тільки ефект лікування, але й є причиною виникнення реци-

дивів та метастазів. Інформація про порівняння радіочутливості переважно має описовий характер [1].

Механізми РР пухлинних клітин менше вивчені. Безсумнівною є участь у них процесів репарації, регенерації, репопуляції, адаптаційних процесів, спрямованих на підтримку гомеостазу і захист молекулярних, клітинних і тканинних структур пухлини, тривалої гіпоксії і недостатності глюкози в пухлинних клітинах, виходу частини пухлинних клітин з проліферативного пулу, переходу їх у фазу спокою.

Радіорезистентність є віддзеркаленням радіочутливості — і навпаки [2].

Під радіочутливістю розуміють здатність організму відповідати на вплив іонізуючого випромінювання різними функціональними, деструктивними та дегенеративними порушеннями. У радіобіології відома так звана видова чутливість, яка полягає в тому, що різні види тварин при загальному опроміненні рентгєнівськими чи гамма-променями гинуть протягом 14–30 днів від різних доз. Існує також внутрішньовидова чи індивідуальна радіочутливість.

Різні клітини, тканини, органи того самого організму мають різну чутливість до іонізуючого випромінювання. В одних органах не виявляється яких-небудь деструктивних змін, в інших — визначають глибокі морфологічні і генетичні ефекти, у третіх — спостерігається загибель клітинних елементів після загального опромінення живого організму.

На зорі вивчення біологічної дії проміння був сформульований закон, що і дотепер залишається орієнтиром при оцінці реактивності нормальної і пухлинної тканини на опромінення. Це положення було названо законом Бергоньє і Трибондо. Воно полягає в тому, що чутливість тканин до випромінювання пропорційна мітотичній активності і обернено пропорційна диференційованості клітин [1, 3]. Підтвердженням цього закону є висока чутливість до радіації лімфатичної тканини — лімфатичних вузлів, селезінки, лімфатичних фолікулів кишкового тракту, зубної залози, а також кісткового мозку, жіночих і чоловічих статевих залоз, епітелію тонкої кишки, які характеризуються інтенсивним клітинним ростом і низьким ступенем диференціювання. Однак на практиці зустрічається багато протиріч і винятків з цього правила. Необхідно підкреслити, що яєчники і сім'яники дуже чутливі до радіації, тому опромінення може призупинити розмноження і розвиток статевих клітин. Раніше вважалося, що променевий ефект — чудовий засіб безболісної тимчасової і тривалої стерилізації людини. Проте згодом було встановлено, що самі зародкові клітини ушкоджуються сублетально і стають носіями мутації. По закінченні тимчасової стерильності клітини носії мутації беруть участь у заплідненні, що завдає непоправної шкоди потомству. Крім того, надто часто так звана постійна стерилізація виявлялась тимчасовою. Очі чутливі не тільки до іонізуючого випромінювання, але й до інших видів електромагнітних хвиль. Особливо чутливі до нейтронів. Встановлено, що серед осіб, що залишилися живими після атомного вибуху

в Хіросімі і Нагасакі, катаракта розвивалася в 8–10 разів частіше.

Кісткова та хрящова тканини ростуть чутливими до опромінення. Чутливість до опромінення кісток дорослого в однакових умовах близькі до чутливості шкіри. Тому після ПТ у людини іноді розвивається некроз щелеп, «спонтанні» переломи ребер, таза і кінцівок.

Найбільш виражену радіорезистентність мають такі органи, як печінка, легені, центральна нервова система, скелетна і гладенька мускулатура, серце.

Центральна нервова система ембріону при формуванні характеризується високою радіаційною чутливістю. Нервова система дорослого організму має резистентність до опромінення, тоді як мозок різко реагує на нього.

Вплив опромінення на клітини не завжди призводить до їх загибелі. Реакції, що визначаються як фізіологічні або кумулятивні ефекти, виявляються у вигляді різних порушень обміну, які швидко відновлюються. До таких ефектів у першу чергу належить затримка клітинного поділу. Вплив опромінення на клітину спричиняє в ній ушкодження, які можуть відновлюватися. До них відносять сублетальні ушкодження, які не призводять до загибелі клітини, а полегшують її інактивацію під час наступної променевої дії, і потенційно летальні ушкодження, що можуть призвести клітину до загибелі, але в сприятливих умовах здатні до репарації.

Якщо радіаційний вплив виявився таким значним, що системи відновлення не забезпечують життєздатності клітини, то загибель опромінених клітин відбувається не одразу, а через певний час після опромінення. Розрізняють інтерфазну загибель, коли клітинка гине у перші години після опромінення, перебуваючи в інтерфазі, тобто до вступу в мітоз, і мітотичну, або репродуктивну, загибель, коли загибель клітини настає після першого пострадіаційного мітозу. Мітотичною вважається і загибель у другому і третьому поділі «променевих гігантів» — клітин сестринських, що утворилися від злиття двох, або за рахунок активного росту на тлі радіаційного гальмування поділу. Загибель опромінених клітин може відбутись як у першому, після опромінення, так і в наступних мітозах.

Різні клітини мають неоднакову радіочутливість. Найбільш інформативним критерієм оцінки радіочутливості клітин є оцінка життєздатності опромінених клітин.

Важливим критерієм радіочутливості клітин є підрахунок кількості хромосомних аберацій після опромінення, при якому визначається значна кількісна залежність між числом клітин, що вижили, і числом клітин без аберацій.

Вони мають різну радіочутливість, яка залежить від того, на якій стадії перебувала клітина в момент опромінення. Найбільша чутливість клітин визначається під час мітозу, а надалі у різних клітин вона по-різному змінюється під час переходу від однієї фази до іншої, тобто від G1 до G2. Найбільш радіорезистентними періодами життєвого циклу клітин вважаються G0 та S-періоди.

Протягом багатьох років одним з кардинальних питань ПТ було питання про те, що має більшу радіочутливість — пухлина чи нормальна тканина. І дотепер можна зустріти твердження, що пухлина більш радіочутлива, ніж здорові тканини [4].

Використання ПТ при злоякісних пухлинах ґрунтується на руйнівній або ушкоджувальній дії радіації на клітини пухлини. Застосування іонізуючого випромінювання при лікуванні злоякісних пухлин можливе не лише завдяки різній чутливості патологічної тканини і оточуючих її нормальних тканин, а й з інших, викладених вище причин.

Як відомо, існуюча різниця в радіочутливості нормальних і пухлинних тканин радіобіологами і клініцистами називається радіотерапевтичним інтервалом. При наявності високого радіотерапевтичного інтервалу легше провести ПТ з позитивним ефектом і одночасно зберегти здатність до регенерації в нормальних тканинах. Залежно від ступеня чутливості пухлини їх класифікують на радіочутливі, які після опромінення зникають цілком без некрозу навколишньої сполучної тканини, та радіорезистентні, що не зникають при дозах, що руйнують сполучну тканину. Такий діапазон чутливості злоякісних пухлин має довільний характер. Як її критерій деякі автори використовують раптове зникнення пухлини, інші — зникнення пухлини після стихання реакції, тобто через 1,5–2 місяці. На наш погляд, поняття ці умовні, оскільки клінічний досвід показує, що пухлини, які вважаються більш чутливими до опромінення, наприклад лімфосаркома, насправді майже ніколи повністю не виліковуються, та, навпаки, високодиференційовані пухлини за певних умов виявляються цілком зруйнованими, а хворі, які через них страждають, на тривалий час вилікованими. Крім того, місцеве опромінення пухлини не завжди гарантує запобігання подальшому поширенню процесу.

У 1938 р. Paterson на підставі радіаційної чутливості пухлин розробив таку класифікацію, яка і в наші дні визнається багатьма вченими:

1. Радіочутливі пухлини: семінома, тимома, лімфосаркома, пухлина Юінга, усі форми базальноклітинного раку і деякі епітеліоми.
2. Помірно радіочутливі пухлини: плоскоклітинний рак.
3. Помірно радіорезистентні пухлини: аденокарциноми.
4. Радіорезистентні пухлини: нейрофібросаркоми, остеогенні саркоми, фібросаркоми, тератоми, меланоми шкіри, хондросаркоми [5].

Чутливість пухлини до іонізуючого випромінювання залежить від її гістологічної будови, ступеня диференціювання клітинних елементів, співвідношення стромы і паренхіми. Пухлини, багаті стромою, мають високу радіорезистентність. Це, очевидно, зумовлене недостатнім забезпеченням кисню. Чутливість пухлини залежить і від її розмірів. Невеликі пухлини з добре розвинутою кровоносною мережею характеризуються більш інтенсивним клітинним поділом та підви-

щеною чутливістю до випромінювання. Великі пухлини, як відомо, менш чутливі, крім їх периферичних відділів, де клітини мають посилений метаболізм і високий індекс розмноження.

До того ж, на чутливість пухлини впливає характер росту. Відомо, що пухлини з екзофітним ростом мають більшу чутливість до радіації. Ендофітно зростаючі інфільтруючі пухлини резистентні до променевої енергії, що значною мірою залежить від можливості визначення межі пухлини. При ендофітному рості її межі окреслити практично неможливо, тому важко рівномірно опромінювати весь об'єм пухлини.

Локалізація також впливає на радіочутливість пухлини. Наприклад, плоскоклітинний рак кореня язика більш чутливий до опромінення, ніж рак кінчика язика. Це також пояснюється різним ступенем кровопостачання й оксигенації ділянки, що опромінюється, та пухлини.

Супутня інфекція ускладнює перебіг пухлинного процесу, знижує радіочутливість пухлини, регенераторну здатність навколишніх інфікованих тканин, знижує терапевтичний інтервал.

Великий вплив на радіочутливість має попереднє опромінення в дозі, що не призвела до повної руйнації пухлини. Внаслідок такого лікування пухлина набуває резистентності до наступного застосування іонізуючого випромінювання. Це зайвий раз доводить, що перший курс ПТ має бути повноцінним, тобто необхідно підводити дозу, яка цілком зруйнує пухлину.

Високі дози радіації, особливо при великому обсязі опромінюваної ділянки, знищують оточуючі пухлину здорові клітини, зменшують опірність бар'єра навколишніх здорових тканин, порушують васкуляризацію, через що викликають аноксію пухлинних тканин і збільшують їхню радіорезистентність. З усього викладеного випливає, що дуже високі дози можуть завдати шкоди, а малі — взагалі терапевтично неефективні [6].

Крім радіорезистентності існує стійкість пухлинних клітин до хіміопрепаратів — хіміорезистентність. Завершальним етапом реалізації в клітині ушкоджувальної дії лікарського препарату в більшості випадків є запрограмована загибель або апоптоз, чи тривала затримка клітинного циклу [5]. Медикаментозну стійкість (МС) пухлинних клітин можна поділити на попередню (що спостерігається до застосування лікування) і набуту. При набутій МС звичайно всі клітини новоутвору стійкі до терапії. Вона виникає після попередньо проведеної хіміотерапії. Існують також так звані адаптаційні зміни, в умовах яких більшість клітин популяції виявляється стійкою до лікування за рахунок тимчасової активації захисних механізмів клітин. На відміну від РР клітин набута хіміорезистентність добре вивчена. Один з її механізмів — симпліфікація гена, що продукує глікопротеїн клітинної оболонки (Р-білок), підвищує властивість пухлинної клітини виводити ксенобіотики, зокрема хіміопрепарати. У формуванні стійкості до лікування також беруть участь антиоксидантні ферменти, система глутатіону.

Медикаментозна стійкість може виникнути до одного і до декількох (багатьох) препаратів. Як відомо, множинною медикаментозною стійкістю (ММС) називають стійкість клітин до декількох (багатьох) лікарських препаратів, що відрізняються за хімічною структурою та механізмом дії. Впливом на культуру клітин одного препарату при ММС можна визначити стійкість клітини (перехресну резистентність) до інших препаратів, з якими клітина не зустрічалася [7].

Проявом загальної реактивності організму є формування індивідуальної радіочутливості з боку пухлинних і нормальних клітин і тканин. Перспективним у плані прогнозування індивідуальної радіочутливості організму є зіставлення його реакцій на попередній нерадіаційний вплив з реакцією на наступне опромінення [8]. Це означає, що за характером відповіді організму на нерадіаційний вплив оцінюється спочатку його реактивність (гіпо-, нормо-, чи гіперреактивність), а зіставлення з променевою реакцією дозволяє прогнозувати індивідуальну радіочутливість. Іншим підходом до прогнозування індивідуальної радіочутливості є порівняльне вивчення радіочутливості та радіоураження організму. За даними І.Г. Даренської та співавт. смертність експериментальних тварин з високою та низькою радіочутливістю центральної нервової системи була вищою, ніж смертність тварин із середньою радіочутливістю [8].

Відомо, що вплив радіації на передачу спадкової інформації та наслідків цих ефектів для клітин організму — це є радіаційна генетика. Проте існує і протилежне невід'ємне явище — вплив генетичної інформації на радіочутливість клітин організму — генетика радіочутливості. У цьому зв'язку становить інтерес генетична зумовленість міжіндивідуальної радіочутливості. Сьогодні вже існує можливість аналізу експресії генів, пов'язаних з порушенням репарації ДНК, що впливають на формування індивідуальної радіочутливості [9].

Нині підвищення ефективності ПТ онкологічних хворих співвідносять з урахуванням індивідуальної радіочутливості пухлин і пухлиноносіїв. За низьку індивідуальну радіочутливість відповідають, перш за все, ті пухлинні клітини, що перебувають у гіпоксичних умовах, по-друге — у стадії спокою та стадії синтезу ДНК клітинного циклу, по-третє — клітини з високою здатністю до відновлення після радіаційно-індукованих ушкоджень. Співвідношення цих субпопуляцій у пухлинах різних типів різне, що також відбивається на індивідуальній радіочутливості, оцінюючи яку, насамперед, необхідно враховувати такі розроблені показники: поширеність пухлинного процесу, його локалізацію, гістологічну будову і розмір пухлини, її проліферативний потенціал протягом ПТ, швидкість репопуляції та інше [10].

Урахування індивідуальної радіочутливості дозволяє ефективно здійснювати хіміопроменеву терапію при високих дозах і різних полях опромінення (локальному і крупнопільному), або з використанням хіміо-радіомодифікаторів.

Розробка методів прогнозування радіочутливості нормальних і пухлинних тканин онкологічних хворих з метою оптимізації хіміопроменевої терапії особливо актуальна у зв'язку зі зростанням онкологічної захворюваності в районах, що потерпіли внаслідок Чорнобильської катастрофи [11]. В результаті наукових досліджень було відзначено, що особливістю цих пацієнтів була більша поширеність пухлинного процесу, порівняно з іншими хворими відповідних груп. Також привертала увагу агресивність перебігу злоякісного процесу у цієї категорії хворих. Слід відзначити, що усіх пацієнтів відрізняла вища резистентність до цитостатичних впливів. Реакцію пухлини на дію ушкоджуючих агентів можна було спостерігати за допомогою трансабдомінальної та трансвагінальної сонографії. Так, у хворої на рак шийки матки з високою радіочутливістю після закінчення лікування за допомогою сонограми спостерігалась повна регресія пухлини, шийка матки набувала нормальних розмірів, структура її ставала однорідною, з чіткими рівними контурами. У хворої з пухлиною ендометрія при наявності високої резистентності пухлини лікування виявилось неефективним, динаміка негативною. Сонограми демонстрували відповідь пухлини на дію ушкоджуючих агентів при високій чутливості пухлини, і відповідно при низькій її резистентності.

Подальше вивчення видів та особливостей резистентності буде сприяти розробці принципово нових методів управління радіочутливістю злоякісних пухлин, удосконаленню методів променевої, комбінованої і комплексної терапії онкологічних хворих.

Сучасні дані радіаційної онкології, клінічної радіобіології, особливо отримані при обстеженні онкологічних хворих, що пов'язані з дією факторів Чорнобильської катастрофи, примушують переглянути деякі парадигми радіаційної онкології. Серед них індивідуальна радіочутливість як самих онкологічних хворих, так і пухлин займає особливе місце, оскільки мільйони людей мешкають на радіаційно забруднених територіях.

Література

1. Волегов А.И. Устойчивость организма к злокачественным опухолям. — М.: Медицина, 1987. — 218 с.
2. Robert J. // *Curr. Opinion in pharmacology*. — 2001. — Vol. 1. — P. 353 — 357.
3. Ярмоненко С.П. // *Вопр. онкол.* — 1995. — Т. 41, № 2. — С. 93 — 94.
4. Borst P., Evers R., Kool M., Wijnholds J // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2000. — Vol. 92. — P. 1295—1302.
5. *Канцерогенез: Руководство* / Под. ред. Д.Г. Заридзе. — М.: Медицина, 2004. — 574 с.
6. Пилипенко М. І. // *УРЖ.* — 1999. — Т. VII, вип. 2. — С. 195—199.
7. *Канцерогенез: Руководство* / Под. ред. Д.Г. Заридзе. — М.: Медицина, 2004. — С. 558—574.
8. Даренская И.Г. *Возможности прогнозирования индивидуальной радиочувствительности* // *Мед. радиол.* — 1986. — № 12. — С. 47—52.
9. Поспишил М., Ваха И. *Индивидуальная радиочувствительность, ее механизмы и проявления.* — М.: Энергоатомиздат, 1986. — 108 с.
10. Пелевина И.И., Саенко А.С. // *Мед. радиол.* — 1986. — № 12. — С. 3—10.

В.С. Іванкова, Г.О. Курило, Г.М. Шевченко,
Т.В. Удатова, І.П. Отрощенко

*ДУ «Інститут онкології АМН України»,
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця,*

Київ

Оцінка ефективності хіміопроменевого лікування хворих на поширений рак шийки матки

Assessment of chemoradiation therapy efficacy in patients with local uterine cervix cancer

Підвищений інтерес вітчизняних і зарубіжних дослідників до проблеми раку шийки матки (РШМ) пояснюється, перш за все, незадовільними результатами лікування, особливо місцевопоширених форм хвороби, і високим рівнем захворюваності. Серед жінок працездатного віку РШМ посідає одне з перших місць за рівнем летальності [1]. Незважаючи на поліпшення стану діагностики РШМ і використання для цього найсучасніших методів в Україні у 2005 році діагностовано 4665 нових випадків цієї патології. За даними Національного канцер-реєстру, захворюваність на РШМ складала 18,4 на 100 тис. жіночого населення. Більш того, у 40 % жінок захворювання реєструється в за давних стадіях, у зв'язку з чим 19 % пацієнток не переживають і одного року [2].

Поеднана променева терапія (ППТ) є основним, а у більшості випадків (до 75 % хворих) єдиним можливим методом радикального лікування хворих з поширеними формами захворювання. Ефективність такого лікування становить 70-80 % при II стадії. Разом з тим, наслідки променевої терапії (ПТ) РШМ III стадії залишаються незадовільними — 5-річна виживаність складає 27-42 % [3].

Загальновизнано також, що причиною недостатньої ефективності лікування поширених форм РШМ є зниження радіочутливості пухлини при збільшенні її об'єму. Використання підвищених доз опромінення призводить до зменшення частоти місцевого рецидивування, але можливе променеве ушкодження тканин і органів малого таза обмежує подальше збільшення дози.

Використання цитостатичних доз хіміотерапії у будь-яких схемах, де вона застосовується як самостійний компонент, дозволяє підвищити ефективність лікування. Однак при цьому підвищується й токсичність, що супроводжується зростанням частоти та ступеня тяжкості побічних ефектів від проведеного лікування [4]. Разом з тим, самостійна ПТ не завжди забезпечує ерадикацію пухлини. Таким чином, використання хіміопрепаратів як радіомодифікаторів

має значні перспективи у ПТ хворих на РШМ. У таких схемах дози цитостатиків значно менші, ніж при проведенні повноцінної хіміотерапії, але вони сприяють підвищенню ефективності ПТ.

Протягом останніх десяти років вивчені механізми радіомодифікації, які використовуються для підвищення дії іонізуючого випромінювання. Крім того, протиопухлинні препарати мають також цитостатичний ефект не тільки щодо первинної пухлини, але й метастазів [5].

Застосування сучасних цитостатичних препаратів разом із ПТ дають можливість покращити результати лікування. Попередня думка про нечутливість пухлин шийки матки до хіміотерапії потребує перегляду, оскільки представлені дані у цілому ряді досліджень свідчать про переваги хіміопроменевої терапії (ХПТ) перед самостійною ППТ [5—7].

Донині не існує єдиного погляду відносно оптимальних схем та режимів ХПТ поширених форм РШМ залежно від розмірів пухлини, її поширеності, стану сусідніх органів і тканин. Це, у свою чергу, диктує необхідність проведення різнопланових досліджень, що ставлять за мету підвищити ефективність ПТ хворих на поширені форми РШМ шляхом застосування комплексу хіміорадіомодифікаторів залежно від особливостей поширення пухлинного процесу та форми росту пухлини.

У відділенні променевої терапії Інституту онкології АМНУ проводилось лікування 178 хворих на РШМ ІІВ—ІІІВ стадій поширення процесу. Для встановлення діагнозу і визначення ступеня поширення пухлинного процесу усім хворим до початку лікування проводили клінічне гінекологічне обстеження, ультразвукове дослідження (УЗД) черевної порожнини і малого таза, доплер-УЗД, цистоскопію, фіброколоноскопію, рентгенографію органів грудної порожнини, в окремих випадках — магнітнорезонансну томографію (МРТ). Усіх хворих діагноз був верифікований гістологічно та/або цитологічно.

Залежно від особливостей поширення процесу і тактики лікування усі хворі були розподілені на три групи — дві основних та контрольну. Досліджені групи були подібні між собою за основними критеріями: віком хворих, стадією процесу, гістологічною будовою пухлин, методом ППТ.

Перша група (5-фторурацил + цисплатин + ППТ) — 66 хворих на поширений РШМ ($T_{2b-3b} N_{0-1} M_0$), які отримували ППТ (дистанційна променева та брахітерапія) за радикальною програмою на фоні застосування 5-фторурацилу (5-FU) та цисплатину (ЦП) як радіомодифікаторів. Середній вік хворих цієї групи становив $51,4 \pm 2,3$ року.

Друга група (5-FU + метотрексат + ППТ) — 41 хвора на поширений РШМ ($T_{2b-3b} N_{0-1} M_0$), які отримували курс ППТ на фоні застосування радіомодифікаторів 5-FU та метотрексату (МТХ). Середній вік хворих становив $51,4 \pm 2,3$ року.

Третя група, контрольна (ППТ) — 71 пацієнтка на поширений РШМ ($T_{3a-b} N_{0-1} M_0$), яким проводив-

ся самостійний курс ППТ за радикальною програмою. Середній вік хворих становив $54,2 \pm 2,2$ року.

За морфологічною будовою пухлини у хворих усіх груп переважав плоскоклітинний рак — від $89,4 \pm 1,5$ % до $95,8 \pm 0,6$ %.

Допроменеву топографічну підготовку здійснювали на рентгенівському симуляторі SimView 3000 (Siemens, Німеччина), комп'ютерне дозиметричне планування ПТ проводили індивідуально з урахуванням поширеності пухлинного процесу та його анатомічних особливостей.

Програму ППТ реалізовували за два етапи. На першому етапі здійснювали дистанційне опромінення малого таза на апаратах РОКУС із зарядом ^{60}Co ($E = 1,25$ МеВ). Сумарна осередкова доза (СОД) складала на точку нормування (т. ОАВ) $20\text{--}30$ Гр за $10\text{--}15$ фракцій, режим опромінення — 2 Гр 5 разів на тиждень. На другому етапі дистанційну ПТ проводили на латеральні відділи малого таза (т. В) в режимі динамічного опромінення — методики дво- та чотиривісного коливання до досягнення СОД $46\text{--}50$ Гр, разова осередкова доза (РОД) складала $2,2\text{--}2,5$ Гр при опроміненні 4 рази на тиждень. Розміри полів опромінення варіювали залежно від індивідуальних анатомічних розмірів та особливостей поширення процесу і коливались у межах $14\text{--}16 \times 16\text{--}18$ см. СОД на першому етапі лікування визначалась особливостями поширення пухлинного процесу. Брахітерапію на другому етапі лікування здійснювали на апараті АГАТ-ВУ із зарядом ^{60}Co , режим фракціонування 1 раз на тиждень, РОД у т. А 10 Гр, СОД $40\text{--}50$ Гр за $4\text{--}5$ фракцій.

В клінічних дослідженнях використовували два режими хіміорадіомодифікації. Хворим 1 -ї групи з переважно змішаною формою пухлини, масивними пухлинними інфільтратами у малому тазі та/або поширенням пухлини на ендометрій перед ДПТ протягом 5 діб внутрієнно інфузійно вводили 5-FU дозою 350 мг/м². Тривалість інфузій $4\text{--}5$ годин. Перші три сеанси ДПТ здійснювали на фоні ЦП дозою 20 мг/м², який також вводили внутрієнно інфузійно протягом $1,5\text{--}2$ годин. На першому етапі опромінення СОД складала 30 Гр. Подальше лікування здійснювали за вищезазначеною схемою.

Хворі 2 -ї групи з переважно екзофітною формою пухлин та поширенням процесу на склепіння та стінки

вагіни до початку ДПТ також отримували внутрієнні інфузії 5-FU дозою 350 мг/м². У подальшому ДПТ їм проводили на фоні лімфотропного введення МТХ дозою 10 мг/м² двічі на тиждень. Для цієї групи хворих СОД на першому етапі ДПТ складала 20 Гр.

Пацієнтки 3 -ї, контрольної, групи отримували самостійний курс ППТ за радикальною програмою. СОД на 1 -му етапі ДПТ у хворих цієї групи складала 30 Гр.

Оцінена ефективність ППТ та ХПТ хворих на поширені форми на етапах лікування, безпосередньо після його закінчення та впродовж наступних 60 місяців. Клінічні результати підтверджені даними УЗД у динаміці, цитологічними дослідженнями, МРТ. Оцінку ефективності консервативного лікування проводили за критеріями ВООЗ.

Отримані клінічні результати показали, що найбільш виражену регресію пухлини спостерігали протягом першого етапу ХПТ та ППТ: повна регресія у хворих 1 -ї групи зареєстрована у $28,8 \pm 5,8$ %, 2 -ї групи — у $21,9 \pm 8,9$ %, а у хворих 3 -ї групи її спостерігали лише в $11,3 \pm 4,2$ %. Відсоток часткової регресії у хворих, які отримували ХПТ і ППТ, суттєво не відрізнявся — $40,9 \pm 5,7$ % і $41,5 \pm 9,2$ % проти $36,6 \pm 5,4$ %.

Аналіз клінічних результатів хворих основних груп після повного курсу лікування показав, що застосування хіміорадіомодифікаторів на фоні ППТ значно підвищує регресію пухлин шийки матки порівняно з результатами лікування хворих контрольної групи, яким проведена тільки ППТ. Так, повна регресія у 1 -ї групі складала $42,4 \pm 5,7$ %, у 2 -ї — $36,6 \pm 9,3$ %, а у 3 -ї — $26,8 \pm 5,3$ %. При вивченні часткової регресії пухлин у хворих усіх груп — суттєвої різниці не виявлено, проте відсоток стабілізацій вищий у хворих 3 -ї групи (табл. 1).

Використання хіміорадіомодифікаторів на фоні ППТ дало змогу отримати після повного курсу лікування значний сумарний позитивний ефект (сума випадків повної та часткової регресії), який склав у 1 -ї групі $86,3 \pm 1,9$ %, у 2 -ї — $80,5 \pm 4,3$ %, а у 3 -ї — $63,4 \pm 4,1$ %. У подальшому — темпи регресії сповільнювались, але зменшення розмірів пухлини тривало до трьох місяців після закінчення лікування.

Поетапне обстеження хворих протягом ХПТ і ППТ та через три місяці після завершення лікуван-

Таблиця 1

Регресія пухлинного процесу у хворих на РШМ після ХПТ та ППТ

Реакція пухлини	Група хворих, n (M ± m, %)			P
	група 1 5-FU+ЦП+ППТ	група 2 5-FU+МТХ+ППТ	група 3 ППТ	
Повна регресія	28 (42,4 ± 5,7)	15 (36,6 ± 9,3)	19 (26,8 ± 5,3)	$P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$
Часткова регресія	29 (43,9 ± 5,6)	18 (43,9 ± 9,1)	26 (36,6 ± 5,4)	$P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$
Стабілізація	9 (13,6 ± 4,8)	6 (14,6 ± 7,9)	23 (32,4 ± 5,4)	$P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$
Прогресування	—	2 (4,9 ± 5,1)	3 (4,2 ± 2,8)	
Всього	66 (100)	41 (100)	71 (100)	

ня показало, що відсоток повної регресії пухлин у хворих 1-ї та 2-ї груп збільшився відповідно на 24,7 та 14,7 % порівняно з контрольною.

Токсичні прояви консервативного лікування оцінювали за класифікацією RTOG/EORTC, 1995 року. Найвищу частоту токсичності у вигляді нудоти і блювання спостерігали у хворих 1-ї групи — $54,5 \pm 5,1$ %, що отримували ЦП як радіомодифікатор, нижчий відсоток цих проявів відзначено у хворих 2-ї групи — $41,5 \pm 9,2$ %. При порівнянні цих даних з результатами хворих 3-ї групи вірогідні розбіжності виявлені лише у 1-й групі. Проте, токсичність у вигляді нудоти і блювання у хворих усіх груп не перевищувала I–II ступеня. Щодо інших проявів токсичності — лейкопеній, циститів, епітелітів — вираженість їх не перевищувала I–II ступеня у хворих усіх груп, а розбіжність у частоті їх виникнення була невірогідною.

Аналіз віддалених результатів ХПТ та ППТ показав, що трирічна виживаність у 1-й та 2-й групах вища, ніж у 3-й ($70,8 \pm 3,8$ % і $68,3 \pm 6,4$ % проти $59,6 \pm 5,8$ %), проте вірогідно більшою вона була у 1-й групі. При спостереженні за хворими протягом п'яти років відзначено зростання різниці виживаності у групах, де хворі отримували ХПТ, порівняно з контрольною групою, хворі якої отримували тільки ППТ: $53,8 \pm 5,2$ % — у 1-й, $51,2 \pm 8,5$ % — у 2-й проти $40,6 \pm 5,5$ % у 3-й. Графічне зображення виживаності в основних та контрольній групах представлено на рис. 1.

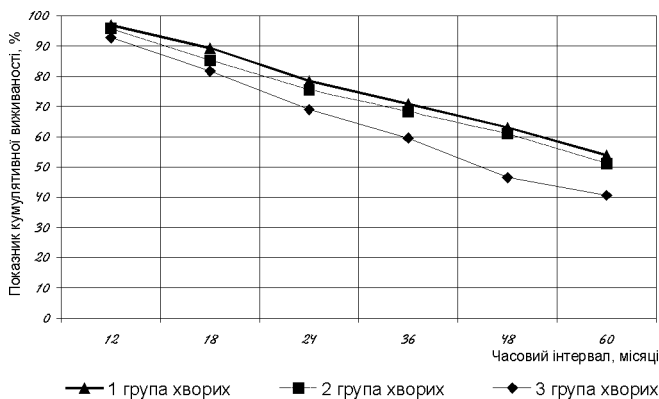


Рис. 1. П'ятирічна загальна виживаність хворих основних і контрольної груп

При порівнянні результатів три- і п'ятирічного безрецидивного перебігу захворювання у хворих основних груп з контрольною встановлено, що у групах на третьому році спостереження безрецидивна виживаність не суттєво відрізнялася — $63,1 \pm 4,5$ % у 1-й, $60,9 \pm 7,4$ % — у 2-й та $57,9 \pm 4,6$ % — у 3-й. Однак, результати п'ятирічного безрецидивного перебігу значно кращі в основних групах, хворі яких отримували ХПТ: у 1-й групі — $42,7 \pm 5,8$ %, у 2-й — $41,5 \pm 9,2$ %, а у 3-й — $26,1 \pm 5,2$ % ($p < 0,05$). Про кращі результати виживаності хворих основних груп порівняно з контрольною свідчить і медіана життя хворих, яка в 1-й та 2-й групах становить відповідно

$64,5 \pm 4,4$ та $61,4 \pm 7,4$ місяця, а у 3-й — лише $47,9 \pm 5,2$.

Показники виживаності хворих основних груп не суттєво відрізняються між собою, що дає змогу вибрати метод ХПТ залежно від розміру первинної пухлини, характеру її росту та поширеності процесу. Використання цитостатичних препаратів у радіомодифікуючих дозах не призвело до виражених токсичних проявів, що викликали б порушення ритму опромінення, збільшення термінів лікування чи виникнення незворотних змін в органах і системах хворих.

Використання радіомодифікаторів при ППТ у хворих на поширеній РШМ дозволило збільшити темпи та об'єм регресії пухлин шийки матки після першого етапу ХПТ на 21,9 та 15,5 % порівняно із самостійним опроміненням. Після повного курсу лікування позитивний відгук пухлин на ХПТ збільшився на 22,9 та 17,1 % порівняно з тільки опроміненням.

Застосування розроблених схем ППТ у хворих на поширені форми РШМ підвищило п'ятирічну загальну виживаність хворих в основних групах на 13,2 і 10,6 %, п'ятирічну безрецидивну виживаність — відповідно на 16,6 і 15,4 % та збільшило медіану життя хворих на 14–17 місяців.

При вивченні характеру та ступеню загальної та місцевої токсичності у хворих основних та контрольної груп вірогідних розбіжностей не виявлено. Прояви ранньої та пізньої токсичності розроблених методик не перевищували I–II ступеня за шкалою токсичності RTOG/EORTC, 1995. Пізніх ушкоджень, пов'язаних безпосередньо з проведеною ППТ чи ХПТ, що призвели б погіршення якості життя хворих, не спостерігали.

Література

1. Козаченко В.П. // *Вопр. онкол.* — 2000. — Т. 46, № 1. — С. 36–39.
2. *Рак в Україні, 2004–2005. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / Уклад.: З.П. Федоренко, Л.О. Гулак, Є.Л. Горох та ін.* — К., 2006. — № 7. — 96 с.
3. Крикунова Л.И. // *Практ. онкол.* — Т. 3, № 3. — 2002. — С. 194–199.
4. Голдобенко Г.В., Канаев С.В. // *Вопр. онкол.* — 2000. — Т. 46, № 3. — С. 361–365.
5. Grigsby P.W. // *Cancer Control J.* — 1999. — № 6. — Р. 199–203.
6. Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 1144–1153.
7. Morris M., Eifel P.J., Lu J. et al. // *Ibid.* — 1999. — Vol. 340. — P. 1137–1143.

В.С. Іванкова, Н.М. Храновська,
Г.М. Шевченко, Т.В. Хруленко,
Л.М. Барановська

ДУ «Інститут онкології АМН України»,

Київ

Дослідження агресивного потенціалу пухлин як фактора прогнозу захворювання та показника лікувального патоморфозу при консервативній терапії місцевопоширених форм раку шийки матки

Investigation of tumor aggressive potential as disease prognosis factor and sign of treatment pathomorphosis at conservative therapy for local uterine cervix cancer

Індивідуальний прогноз раку шийки матки (РШМ) залежить від клініко-морфологічних особливостей пухлини, стану хворої та обраної тактики лікування. Місцевопоширені злоякісні новоутворення шийки матки одного морфологічного типу, розміру і локалізації по-різному реагують на цитотоксичні впливи, що проявляється відповідним ступенем регресії. Інтенсивність циторедуктивних процесів у пухлині внаслідок дії іонізуючого випромінювання та/або під впливом цитостатичної терапії зумовлюється її індивідуальною радіочутливістю і агресивним потенціалом. Визначення цих параметрів є важливим для вибору оптимальної технології терапевтичного променевого впливу (значення разових та сумарних осередкових доз, режими їх застосування, використання тих чи інших радіомодифікуючих засобів).

Об'єктивними морфологічними ознаками агресивності пухлини та її здатності реагувати на цитотоксичні впливи є показники проліферативної активності пухлинних клонів. Численні дослідження свідчать про те, що незбалансований вміст ДНК у пухлинних клітинах і ступінь їх плоідності характеризують проліферативну активність та агресивний потенціал пухлини. Анеуплоїдія та збільшення фракції S-фазних клітин (> 14 %) у пухлинах є свідченням їх агресивності, відносної радіорезистентності і асоціюється з негативним прогнозом захворювання. Ідентифікація цих показників — додатковий аргумент на користь застосування променевої терапії (ПТ) у поєднанні з радіомодельючими засобами, зокрема, — відповідними цитостатичними препаратами [1].

Динаміка статусу ДНК пухлинних клонів у процесі консервативної терапії хворих на місцевопоширений РШМ (МПРШМ) може бути використана як об'єктивний критерій лікувального патоморфозу. Зниження проліферативного потенціалу пухлин та зникнення анеуплоїдії внаслідок ПТ є характерними ознаками вираженого терапевтичного ефекту, що статистично значимо зменшує ризик виникнення локального рецидиву. Поява анеуплоїдних клітин протягом місяця

після завершення лікування асоціюється з прогресуванням захворювання. Реакцію пухлини на цитостатичні впливи у процесі лікування можна прогнозувати за допомогою апоптотичного індексу [2—4].

Дослідження проводились на матеріалі біопсій шийки матки хворих на МПРШМ. Відбір хворих для включення у дослідження проводився за такими критеріями:

- гістологічно підтверджений МПРШМ;
- вік хворих від 20 до 74 років;
- відсутність декомпенсованої екстрагенітальної патології;
- відсутність проведеного раніше спеціального лікування.

Об'єктом дослідження були 16 хворих на РШМ ІІІВ стадії, $T_{3b}N_{0.1}M_0$, які отримували хемопроменеву терапію (ХПТ) у відділенні променевої терапії ІО АМНУ в 2005—2006 рр.

Вік хворих коливався від 20 до 70 років. Середній вік хворих склав $54,9 \pm 6,7$ року.

За морфологічною структурою у всіх пацієнток діагностовано епідермоїдний рак переважно помірно-диференційований, у 7 — низькодиференційований, у 1 хворої — недиференційований. У більшості хворих виявлені пухлини зі змішаним характером росту: екзо-ендофітні форми з вираженим екзофітним компонентом у 7 хворих, карциноми з перевагою ендоефітного компонента — у 9. У 5 пацієнток мала місце масивна інфільтрація параметральної клітковини переважно з одного боку. Масивні інфільтрати з обох боків спостерігали у 11 хворих. В усіх хворих відмічено поширення процесу на піхву, у 5 — до нижньої третини стінки/стінок піхви. У 6 — до патологічного вогнища було залучено тіло матки. Регіонарне метастатичне ураження лімфатичних вузлів діагностовано у 1 пацієнтки, у 2 — виявлена вторинна гідронефротична трансформація.

Формуючи індивідуальні підходи до консервативного лікування хворих, ми зважали на особливості морфологічної структури пухлини, характер та форму її анатомічного поширення, клініко-біологічний стан пацієнтки. Вибір технології лікування зумовлювався поширеністю процесу, його анатомо-морфологічними параметрами, наявністю/відсутністю залучення до процесу регіонарних лімфатичних вузлів та інших факторів прогнозу.

Анатомічні параметри пухлинного процесу визначали за допомогою комплексного сонографічного обстеження та КТ у поєднанні з клінічними даними. Допроменеву топографічну підготовку здійснювали на рентгенівському симуляторі „Sim View — 3000”, після чого проводилось індивідуальне комп'ютерне дозиметричне планування курсу ПТ,

Дистанційну променеву терапію (ДПТ) проводили на апаратах «РОКУС» та «ТЕРАТРОН» з енергією 1,25 МеВ. Курс поєднаної променевої терапії (ППТ) реалізовували за два етапи. На I етапі застосовували гомогенне дистанційне опромінення малого таза в статичному режимі двома зустрічними фігур-

ними полями 14—16 x 16—18 см 5 разів на тиждень, разовою осередковою дозою (РОД) 2 Гр у точках нормування (т. ОАВ), сумарно до 20—30 Гр за 10—15 фракцій, що відповідало 32—48 одиницям ЧДФ.

На II етапі ДПТ чергували з внутріпорожнинною брахітерапією (ВПБТ). Застосовували технології статичного та рухомого дистанційного опромінювання. У статичному режимі чотирма скошеними фігурними полями розміром 8 x 16—18 см опромінювали латеральні відділи малого таза, що відповідало зонам регіонарного поширення карцином шийки матки. РОД від ДПТ на тт. В становила 2 Гр 4 рази на тиждень, сумарна осередкова доза (СОД) — 40 Гр (з урахуванням попередньо отриманих доз), що відповідало 74 одиницям ЧДФ. У подальшому методом рухомого опромінення (двовісне коливання) СОД на тт. В доводили до 44—48 Гр (режим фракціонування попередній). ЧДФ у тт. В від ДПТ за весь курс лікування становив 79—85 одиниць.

Сеанси ВПБТ проводили у вільні від дистанційного опромінення дні. РОД у тт. А становила 10 Гр за 4—5 фракцій з інтервалом 7 діб, СОД дорівнювала 40—50 Гр, ЧДФ на курс ВПБТ у тт. А — 101—128 одиниць. СОД від курсу ППТ у тт. А становили 71—80 Гр, у тт. В 54—60 Гр, значення ЧДФ у тт. А — 151—192 одиниці.

Залежно від методу консервативного лікування хворим призначались такі радіомодифікатори: кселода, гідроксисечовина, а при несприятливих факторах прогнозу — лаферон.

Моніторинг регресії пухлини здійснювали за критеріями, рекомендованими ВООЗ, тобто зіставленням клінічних даних з інформацією, отриманою за допомогою сучасних засобів візуалізації (комплексне УЗД, КТ) Обстеження хворих на МПРШМ при консервативному лікуванні проводили після I етапу лікування, після закінчення ХПТ та через 3 місяці після її завершення, зважаючи на можливість відстроченого ефекту при променевому лікуванні.

Токсичність лікування оцінювали за класифікацією RTOG/EORTC, 1995, доповненою критеріями Кооперативної групи дослідників [5, 6].

Вивчали показники загальної токсичності (ступінь мієлосупресії, зміни показників печінкових ферментів та показників згортання крові, рівнів білірубину та креатиніну, вираженість нудоти та блювання) та локальну токсичність з боку «критичних органів» (шкіра, сечовий міхур, піхва, пряма та сигмоподібна кишка). Були проаналізовані частота та ступінь виразності постпроменевих епідерматитів, циститів, ентероколітів, ректитів і кольпітів.

Досліджували біопсійний матеріал карцином шийки матки 16 хворих на МПРШМ. Дослідження проводили до початку лікування, після I етапу терапії та по її завершенні.

Вміст ДНК у пухлинних клітинах оцінювали проточноцитометричним методом після їх забарвлювання флюорохромом (пропідій йодид, PI). За допомо-

гою проточної цитометрії визначали апоптичний індекс (AI) — відсоток клітин, що містяться в гіподиплоїдній зоні гістограми, яка виявляється у вигляді фракції, що розташована лівіше основного піку і відповідає диплоїдним клітинам. У цій зоні зосереджуються клітини, що втрачають ДНК, тобто перебувають у стані апоптозу [7, 8].

Ступінь анеуплоїдності клітин та розподіл їх за фазами клітинного циклу визначали проточноцитометричним методом згідно з рекомендаціями фірми — виробника проточного цитофлюориметра та програмного забезпечення, відокремлюючи за допомогою DDM-параметрів приладу окремі клітинні ядра. Відомо, що клітини в G2+M-фазах клітинного циклу містять подвоєну кількість ДНК і, відповідно, флюорохрому, порівняно з клітинами в фазі G0/1. Клітини в S-фазі та анеуплоїдні пухлинні клітини містять збільшену кількість ДНК, що і фіксується приладом.

Як диплоїдні стандарти використовували лімфоцити периферичної крові донорів, отримані за допомогою центрифугування у відповідному градієнті щільності за стандартним методом.

Усі цитометричні дослідження проведені на приладі FACScan, обладнаному аргонним лазером з довжиною хвилі 488 нм, з використанням програми CellQuest для комп'ютерів «Макінтош» для отримання та аналізу даних. Для вимірювання флюоресценції PI використовували вузькосмуговий фільтр 585/42 нм.

Для оцінки анеуплоїдності пухлинних клітин та часткового вмісту клітин в основних фазах клітинного циклу (G1/0, S, G2+M) отримані гістограми опрацьовували за допомогою програми ModFit LT 2.0 (BDIS, США) для комп'ютерів «Макінтош». Визначали такі показники:

відсоток диплоїдних та анеуплоїдних клітин у зразку;

індекс ДНК (ІДНК) — показник, що характеризує відношення інтенсивності флюоресценції піку анеуплоїдних клітин, тобто номер його каналу, до диплоїдного;

розподіл клітин кожної популяції за фазами клітинного циклу (окремо для диплоїдних та анеуплоїдних варіантів).

Інтенсивність проліферативних процесів оцінювали за індексом проліферації (ІП), який відповідає кількості клітин у S-фазі клітинного циклу.

Отримані результати досліджень опрацьовували статистично з використанням t-критерію Стьюдента. Різниця середніх значень вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Протягом лікування та після його завершення у жодної хворої не відзначено токсичних проявів лікування, що перевищували III ступінь токсичності. У двох хворих після I етапу лікування спостерігали прояви гематологічної токсичності III ступеня (зниження рівня гемоглобіну у периферичній крові до $Hg = 71$ та 78 г/л; рівня лейкоцитів до $1,8 \times 10^9$ /л та $2,1 \times 10^9$ /л; вмісту тромбоцитів до 70×10^9 /л та 75×10^9 /л). Це потребувало призначення відповідних терапевтич-

них заходів (дезінтоксикаційна, гемостимулююча терапія) короткочасної перерви в лікуванні, що не перевищувала 7 діб.

У хворих, що отримували ППТ із одночасним застосуванням лаферону, виявлені суттєві зміни у ДНК-статусі пухлинних клітин. У хворих цієї групи з анеуплоїдним варіантом пухлини вже після I етапу лікування відмічено зникнення клітин гіпердиплоїдного клону, характерних для пухлин з високим агресивним потенціалом. Проведене лікування сприяло суттєвому зниженню проліферативного потенціалу злоякісних клітин. Чисельність S-фазних клітин зменшувалась більш, ніж у 2 рази порівняно з їх вихідним значенням (до лікування) ($p < 0,05$). Змін AI не відзначено. Через недостатню кількість спостережень об'єктивно оцінити ефективність даної схеми лікування у хворих з диплоїдним варіантом пухлини не було можливості. Проте, в одному випадку виявлено зменшення кількості проліферуючих клітин з одночасним збільшенням AI.

Комбіноване застосування лаферону та гідроксисечовини у процесі ППТ хворих на МПРШМ сприяло посиленню лікувального патоморфозу. Про це свідчить зареєстроване нами збільшення AI вже після I етапу лікування. Проліферативний потенціал пухлини після I етапу лікування залишався майже без змін. Проте, після завершення лікування мало місце суттєве, більше ніж у 2 рази, зниження цього показника. Цей ефект був характерним як для пухлин з анеуплоїдним, так і диплоїдним вмістом ДНК. Слід зазначити, що при дослідженні біоптату однієї хворої цієї групи після I етапу лікування визначався анеуплоїдний варіант пухлинних клітин, які зникли після проведення повного курсу консервативної терапії.

За попередніми даними, диплоїдні пухлини більш чутливі до опромінення, поєднаного з дією лаферону та гідроксисечовини, тоді як анеуплоїдні — більш вразливі до променевого впливу на фоні лаферону. Зважаючи на недостатню кількість спостережень, для остаточних висновків слід продовжити дослідження.

Застосування кселоди у процесі ППТ хворих на МПРШМ сприяло суттєвому збільшенню кількості пухлинних клітин в S-фазі клітинного циклу та зменшенню AI. Подібна тенденція спостерігалась, як при дослідженні пухлин з диплоїдним варіантом клітин, так і з анеуплоїдним, незалежно від призначення пацієнтам лаферону. В усіх випадках після закінчення лікування проліферативний потенціал пухлин залишався високим, більше 30 % пухлинних клітин перебували в S-фазі клітинного циклу. Проте, недостатня кількість спостережень поки що не дає змоги інтерпретувати ці результати.

Попередні результати ДНК-проточної цитометрії, що характеризують динаміку плоїдності пухлини та її проліферативного потенціалу у процесі консервативного лікування хворих на МПРШМ, свідчать про більшу ефективність поєднаного впливу ПТ, лаферону та радіомодифікаторів на поширені карциноми шийки матки. Проте ці висновки не є остаточними і потре-

бують подальшого дослідження. Збирання клінічного матеріалу триває.

Вивчення показників плоїдності ДНК пухлинних клонів, їх розподілу за фазами клітинного циклу і проліферативного та апоптичного індексів за допомогою цитологічного хромосомного аналізу і кількісної цитохімії, у комплексі з іншими клініко-морфологічними характеристиками злоякісного процесу можуть бути використані для визначення оптимальної тактики хіміопротивного лікування МПРШМ, прогнозування його ефективності та подальшого моніторингу захворювання.

Література

1. Wilailak S., Rochanawutanon M., Srisupundit S. et al. // *Eur. J. Gynecol. Oncol.* — 2004. — Vol. 25, № 4. — P. 428—430.
2. Gasinska A., Fowler J.F., Lind B.K., Urbanski K. // *Acta. Oncol.* — 2004. — Vol. 43, № 7. — P. 657—666.
3. Court J.B., Salman S.K., Kerby I.J. // *Radiother. Oncol.* — 1994. — Vol. 33, № 3. — P. 266—268.
4. Davey D.D., Zaleski S., Sattich M., Gallion H. // *Cancer.* — 1998. — Vol. 84. — P. 11—16.
5. Іванкова В.С., Шевченко Г.М., Хруленко Т.В. та ін. // *Здоров'я жінчини.* — 2004. — № 2 (18). — С. 54—56.
6. Гранов А.М., Винокуров В.Л. *Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии.* — СПб: Фолиант, 2002. — 350 с.
7. Nicoletti G., Migliorati M. C., Pagliacci F. et al. // *J. of Immunol. Methods.* — 1991. — Vol. 139. — P. 271—279.
8. *Клиническая лабораторная аналитика.* Под. ред. В. В. Меньшикова. — М.: Лабинформ, 1999. — 352 с.

В.С. Іванкова, Г.М. Шевченко,
Т.В. Хруленко, Л.М. Барановська,
Л.Т. Хруленко, Г.Л. Гореліна

ДУ «Інститут онкології АМН України»,
Київ

Застосування інтерферонів при хемопротивній терапії хворих на місцевопоширені форми раку шийки матки

Interferon application at chemotherapy of local forms of uterine cervix cancer

Незважаючи на удосконалення техніки оперативного втручання, можливості його обмежуються резектабельністю пухлин. Проте навіть на початкових стадіях пухлинного процесу при наявності негативних факторів прогнозу, лікування хворих передбачає, крім хірургічного видалення злоякісної пухлини, променево-терапію (ПТ) та комплексні системні заходи, що направлені проти прогресії захворювання. Ефективне використання досягнень сучасної поєданої променевої терапії (ППТ) як альтернативної хірургічному та комбінованому лікуванню, дозволяє з успіхом проводити її хворим на ранніх клінічних стадіях раку шийки матки (РШМ) [1, 2].

При лікуванні місцевопоширених та регіонарнотастатичних форм цієї патології переважно використовують променево та хемопротивну терапію (ХПТ), але її дозолімітуючим чинником є токсич-

ність. Отже, одним із найважливіших напрямків розвитку сучасної радіоонкології є розробка ефективних методів посилення місцеводеструктивних впливів ПТ, подолання радіорезистентності пухлинних клонів, тим самим підвищення ефективності комплексного лікування без збільшення його токсичності, використання системних онкотерапевтичних заходів з використанням хіміо- та біотерапії [3, 4].

Для підвищення ефективності ПТ і зниження радіорезистентності пухлини запропоновано чимало фізичних і хімічних радіомодифікаторів, що мають радіопротекторні та радіосенсибілізуючі властивості.

Ряд авторів пов'язує резистентність пухлин до антинеопластичної терапії з факторами, що впливають на апоптоз. Одним із нових векторів розвитку радіоонкології є розробка комплексних технологій лікування, що включають індуктори апоптозу. Застосування індукторів апоптозу має на меті подолання резистентності до проапоптичної дії іонізуючого випромінювання і цитостатичних препаратів на клітини злоякісних новоутворів та затримку радіаційно-індукованого апоптозу в нормальних тканинах [5, 6].

Публікації останніх років свідчать про позитивну роль цитокінів, насамперед, інтерферонів (ІНФ), у комплексному лікуванні ряду онкологічних захворювань. За своєю природою інтерферони належать до тканинних гормонів, які характеризуються поліпотентною дією: вони здатні індукувати резистентність клітин до широкого спектру вірусів, інгібувати клітинне ділення, модифікувати поверхневі властивості нормальних та пухлинних клітин, модифікувати клітинний фенотип, спричиняючи реверсію трансформації та зменшення онкогенності пухлинних клітин; ІНФ модифікують взаємозв'язки клітин між собою та з іншими біологічними субстанціями: антитілами, лімфокінами, цитокінами, гормонами, факторами росту та ін. Більш того, ІНФ класифіковані як негативні фактори росту та як антагоністи позитивних факторів росту, які ініціюють і підтримують клітинну проліферацію. Одним з перших було відкриття противірусної дії ІНФ, що проявлялась як проти неонкогенних, так і онкогенних вірусів. Перше повідомлення про використання ІНФ в терапії пухлин з'явилося у 1966 р., коли Е. Falcoff та співавт. показали, що тривале введення людського лейкоцитарного ІНФ сприяло збільшенню життя хворих на гострий лейкоз. Багаторічні експериментальні та клінічні дослідження протипухлинної дії ІНФ, проведені в Україні та за кордоном показали антимутагенну дію, антиканцерогенну активність, здатність інгібувати експресію онкогенів тощо [7, 8]. Таким чином, використання ІНФ при онкологічних захворюваннях ґрунтується головним чином на трьох загальних біологічних властивостях: антипроліферативній, антивірусній і специфічній та неспецифічній імуномодулюючій.

Перспектива застосування цитокінів і, насамперед ІНФ, у комплексному лікуванні онкологічних хворих асоціюється з можливістю їх впливу на регуляторні системи процесів клітинної проліферації, диференці-

ювання та апоптозу як нормальних, так і бласттрансформованих клітин. Зважаючи на роль онкогенних папіломавірусів 16, 18 тощо у виникненні захворювань на РШМ, антивірусна дія ІНФ може мати певне патогенетичне значення в лікуванні цього захворювання.

В роботі А.Х. Досаханова із співавт. повідомляється про успішне застосування індукторів ІНФ бактеріального походження у процесі поєданого променевого лікування хворих на РШМ III стадії.

Ще наприкінці 80-х років в експериментальних роботах було показано, що ІНФ підвищує чутливість пухлинних клітин до специфічних методів лікування, а саме, до хемотерапії із застосуванням циклофосфаміду, метотрексату, вінбластину, цисплатини та інших препаратів. У США і Франції проведені дослідження, які виявили синергізм антипроліферативної дії протипухлинних препаратів цисплатини, фторурацилу та цитокіну інтрону А. Існують дані про вплив рекомбінантного α -2b ІНФ (лаферону) на апоптоз злоякісних клітин. Терапія на основі рекомбінантних цитокінів усе частіше використовується в комбінації із локальним деструктивним впливом ПТ, ХПТ та імунотерапії злоякісних новоутворів [9, 10].

Велике практичне значення має проапоптична активність ІНФ при цитостатичній терапії (ПТ, ХТ). ІНФ відіграють важливу роль у підтримці клітинного гомеостазу та посилюють індукцію апоптозу пухлинних клітин; сприяють максимальній елімінації ушкоджених пухлинних клітин та здійснюють протекцію по відношенню до здорових при застосуванні ПТ та ряду цитостатичних препаратів [6, 7, 10].

Метою нашого дослідження стало удосконалення консервативної терапії хворих на МП форми РШМ з негативними прогностичними ознаками. Розроблений нами метод ХПТ хворих на МПРШМ ґрунтується на поєднанні антинеопластичної дії іонізуючого випромінювання, радіомодифікуючого ефекту кселоди, гідроксисечовини і проапоптичного, антипроліферативного та антиметастатичного впливу рекомбінантного α -2b ІНФ (лаферону).

До початку ХПТ усім хворим проводили комплексне обстеження, яке включало: гістологічне підтвердження РШМ, загальноклінічні обстеження (ультрасонографію, рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини, цистоскопію, фіброректосигмоскопію, електрокардіографію, лабораторні дослідження) з метою визначення поширеності пухлинного процесу та наявності супутньої патології. Безпосередні результати ефективності комплексного лікування також оцінювали за даними загальноклінічного і цитологічного обстежень та даних ультрасонографії.

Допроменеву топографічну підготовку хворих здійснювали на рентгенівському симуляторі SimView 3000 (Siemens, Німеччина). Комп'ютерне дозиметричне планування ПТ проводили індивідуально, з урахуванням поширеності пухлинного процесу та його індивідуальних топографо-анатомічних параметрів.

Курс ППТ реалізовували за два етапи, використовуючи стандартні методики.

Сумарні осередкові дози від курсу ППТ у т. А становили 77—89 Гр, у т. В 54—59 Гр, відповідно 151—192 одиниць ЧДФ.

Об'єктом дослідження були 99 хворих з поширеними формами РШМ. Першу досліджувану групу становили 37 пацієнок, яким ППТ проводилась на фоні капецитабіну в радіомодифікуючих дозах 300 мг/м². Другу групу складала 35 пацієнок, яким застосовували гідроксисечовину у режимах моно-радіомодифікації. Препарат призначали у дозі 40 мг/кг кожну третю добу протягом курсу ППТ. Хворим з прогностично негативними ознаками захворювання додатково призначали лаферон у дозі 1 · 10⁶ МО внутрим'язово щоденно, протягом курсу ППТ. До третьої, контрольної, групи входили 27 хворих на РШМ, яким проводили ППТ в традиційному режимі, без застосування радіомодифікуючих та інших протипухлинних впливів.

Вік хворих коливався від 20 до 74 років і в середньому становив 54,9 ± 6,7 року. За морфологічною структурою у 81 хворої (81,8 %) діагностований епідермоїдний рак, різного ступеня диференціації, переважно низькодиференційований; у 2 (2,0 %) — світлоклітинний РШМ; у 11 (11,1 %) хворих — пухлини аденогенного походження, у 5 (5,1 %) пацієнок був виявлений недиференційований РШМ.

У наших спостереженнях переважали змішані форми злоякісного росту пухлин. Екзоендофітні форми РШМ з вираженим екзофітним компонентом мали епідермоїдне походження у 54 (54,6 %) хворих. При змішаних формах РШМ, з перевагою ендофітного компоненту — 45 (45,4 %) хворих, з них епідермоїдний рак спостерігали у 31 (31,3 %) пацієнтки, аденогенний — у 11 (11,1 %) та у 3 хворих (3,0 %) діагностовано недиференційовану карциному шийки матки.

У 24 (24,7 %) пацієнок мала місце масивна інфільтрація параметральної клітковини з одного боку, що досягала стінки малого таза. Масивні інфільтрати з обох боків спостерігали у 49 хворих (49,5 %). У 6 (6,1 %) пацієнок відзначено залучення до канцероматозного процесу тіла матки, у 22 (22,2 %) процес поширювався на стінки піхви до нижньої третини. У 19 (19,2 %) хворих масивні інфільтрати в малому тазі поєднувались з ураженням стінок піхви до нижньої третини.

Регіонарне метастатичне ураження лімфатичних вузлів діагностовано у 61 (61,1 %) пацієнтки, у 29 (29,3 %) хворих мала місце вторинна гідронефротична трансформація.

Загальний стан пацієнок відповідав 1—2 балам за шкалою Performance status (PS) ECOG/WHO. Виражений больовий синдром у поперековому відділі хребта та у надлобковій ділянці живота до лікування спостерігали у 65 (65,7 %) хворих, інтоксикаційний синдром різного ступеня вираженості — у 21 (21,2 %) пацієнтки. Хронічні маткові крововиливи до лікування та на його початку відзначено у 43 (43,4 %) хворих, у 28 (28,3 %) пацієнок захворю-

вання супроводжувалось вторинною анемією, у 16 (16,2 %) хворих протягом 7—15 років знаходилась внутрішньоматкова спіраль.

Вибір тактики лікування згідно розроблених нами методів комплексного консервативного лікування зумовлювався поширеністю процесу, його анатомічними та морфологічними параметрами, наявністю/відсутністю залучення до процесу регіонарних лімфатичних вузлів та інших факторів прогнозу.

Жінкам похилого віку з місцевопоширеними формами епідермоїдного раку високого і помірного ступеня диференціації та аденокарциномами шийки матки, без виражених ознак агресивності пухлинного процесу, наявності анемії та інших чинників радіорезистентності, призначали ППТ на фоні капецитабіну чи гідроксисечовини. Хворим молодого віку, з прогностично несприятливими гістологічними формами РШМ, при наявності даних про метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів (регіонарне-тастатичні процеси) та свідчень високого агресивного потенціалу пухлини ППТ та ХПТ супроводжували призначенням α -2b ІНФ (лаферону).

Токсичність ХПТ оцінювали за класифікацією RTOG/EORTC, 1995, доповненою критеріями Кооперативної групи дослідників.

У процесі лікування проводився динамічний моніторинг його ефективності. Регресію пухлин оцінювали за сукупністю клінічних і сонографічних показників (динаміка найбільшого діаметра утвору-мішені).

Повна резорбція пухлинних утворів спостерігалась у 30 % хворих I групи, у 37 % — II (в контрольній групі — у 24 %), часткова — 38 та 43 % відповідно у пацієнок I та II груп і у 29 % в контрольній групі.

Аналізуючи отримані результати ми дійшли висновку, що використання радіомодифікуючих засобів у процесі ППТ сприяло прискоренню темпу регресії пухлин шийки матки та збільшувало її ступінь у хворих на поширені форми РШМ. Слід зазначити, що більш виражена регресія після I етапу лікування та по його завершенні відзначена у групі хворих, що отримували ППТ на фоні кселоди чи гідроксисечовини та лаферону. Попередні дані ДНК-проточної цитометрії вивчення динаміки показників агресивного потенціалу пухлин свідчать про більшу ефективність поєднаного впливу ПТ, лаферону та гідроксисечовини на поширені карциноми шийки матки.

Токсичних проявів лікування, що перевищували III ступінь токсичності не відзначено. У двох хворих, які одержували тільки гідроксисечовину у поєднанні з ППТ після I етапу лікування спостерігали прояви гематологічної токсичності III ступеня (зниження рівня гемоглобіну у периферичній крові до Hg = 71 та 78 г/л; рівня лейкоцитів до 1,8 × 10⁹/л та 2,1 × 10⁹/л; вмісту тромбоцитів до 70 × 10⁹/л та 75 × 10⁹/л). Це вимагало призначення відповідних заходів (дезінтоксикаційної, гемостимулюючої терапії), короткочасної перерви в лікуванні, що не перевищувала 7 діб.

Таким чином, попередні результати свідчать про ефективність застосування розроблених методів кон-

сервативної терапії хворих на місцево-поширені форми РШМ. Триває набір клінічного матеріалу.

Використання радіомодифікаторів у наших дослідженнях дає можливість посилити терапевтичний ефект, а поєднання їх з ІНФ — поліпшити безпосередні та ближчі результати лікування хворих на РШМ, зменшити токсичність.

Література

1. Бойко А.В., Дарьялова С.Л., Демидова Л.В. и др. Радиомодифікація при лучевій терапії со злокачественными опухолями // *Метод. рекомендації*. — М., 1996. — 11 с.
2. Демидова Л.В., Телеус Т.А., Новикова Е.Г. Опыт лучевой терапии больных раком шейки матки в МНИОИ им. П.А. Герцена (1978—1998) // *Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей: Тез. докл. пленума правления Всерос. науч. мед. общества онкологов*. — Ростов н/Дону. — 1999. — С. 48—50.
3. Тюляндин С.А., Марвина Л.А. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки // *Матер. VII Рос. онкол. конгр.* — М., 2003. — С. 111—115.
4. Іванкова В.С., Шевченко Г.М., Хруленко Т.В., Гореліна Г.Л. // *Промен. діагност., промен. тер.* — 2005. — № 2. — С. 49—53.
5. Maliev F.M., Bogatyrev V.M., Nechushkin M.J. // *Klin. Lab. Diagn.* — 2005. — № 8. — P. 40—43.
6. Гриневич Ю.А., Храмовская Н.Н., Цип Н.П., Воробьев С.М. // *Здор. женщины*. — 2003. — № 4 (16). — С. 6—7.
7. Rains N., Cannon P.J., Chen W., Stubbs R.S. // *Hepato-gastroenterol.* — 2001. — Vol. 48, № 38. — P. 347—351.
8. Митряева Н.А., Поповская Т.Н., Старенький В.П., Симонова Л.И. Пути активации апоптоза в аспекте повышения эффективности лучевой терапии // *Матер. III съезда онкологов СНГ*. — Минск, 2004. — С. 128—131.
9. Воронцова А.Л., Кудрявец Ю.И., Жильчук В.Е. // *Здор. женщины*. — 2003. — № 4 (16). — С. 8—12.
10. Кадагидзе З.Г. // *Практ. онкол.* — 2003. — Т. 4, № 3. — С. 131—139.

Л.О. Лимар

Вищий державний навчальний заклад
«Українська медична стоматологічна академія», Полтава

Ретроспективний аналіз діагностичних і лікувальних заходів у пацієнток з полінеоплазіями грудної залози Retrospective analysis of diagnostic and therapeutic measures in patients with breast polyneoplasia

Серед усіх первинно-множинних новоутворів питома вага раку жіночої грудної залози (РГЗ) складає від 9,5 до 21,9%. Найчастіше РГЗ поєднується з новоутворами органів репродуктивної системи (42,4%), шлунково-кишкового тракту (37,5%) [1—3]. За даними більшості авторів переважає поєднання РГЗ зі злоякісними пухлинами контралатеральної грудної залози, ендометрія, яєчників, шийки матки, що складає 83,1—86,4% [4—7]. Патогенетичний поліморфізм, притаманний раку грудної залози, ендометрія, яєчників має багато спільного. В патогенезі розвитку цих пухлин провідну роль відіграє

гіперактивність гіпоталамо-гіпофізарної системи, що призводить до підвищеної секреції пролактину, гормону росту, кортизолу і хронічної гіперестрогенії, коли немає адекватної секреції прогестерону. В аденокарциномі товстої кишки виявлені рецептори до естрадіолу, внаслідок чого гіперестрогенія постає як канцерогенний фактор [8—10].

Сучасні методи діагностики і збагачення хірургічного методу лікування сприяють розширенню показань до радикальних операцій і збереження функції органів. Великі перспективи, пов'язані із застосуванням різних видів іонізуючого випромінювання, полягають у підвищенні ефективності променевої терапії із застосуванням радіомодифікаторів, що дає змогу розширити радіотерапевтичний інтервал. Прогрес медикаментозного лікування зумовлений постійним створенням нових препаратів, розширенням сфери застосування гормональних впливів, методів протекції, детоксикації та імунокорекції [2, 11—14].

Метою нашого дослідження було проведення ретроспективного аналізу діагностичних і лікувальних заходів у хворих з метакронними полінеоплазіями грудної залози та поглибленої морфологічної діагностики для вивчення закономірностей виникнення й ранньої діагностики другої первинної злоякісної пухлини.

В основу дослідження було покладено дані архівного клінічного матеріалу на жінок з метакронними первинно-множинними злоякісними пухлинами (ПМЗП) грудної залози, які перебували та перебувають на обліку у Полтавському обласному клінічному онкологічному диспансері. За умовний критерій метакронності злоякісних пухлин використовували інтервал в 6 місяців.

Під час набору клінічного матеріалу ми керувалися критеріями ПМЗП, розробленими Міжнародним агентством з вивчення раку (IARC) та Міжнародною асоціацією реєстрів раку (IARC) у 1995 р. та рекомендаціями з обліку первинно-множинних злоякісних пухлин. Діагноз ПМЗП підтверджений результатами інструментальних, морфологічних, цитологічних, рентгенологічних, ультразвукових, радіонуклідних методів досліджень. Клінічні стадії раку встановлювали відповідно до Міжнародної класифікації TNM, 6-те видання (2002 р.). Стадії пухлинного процесу у хворих, які включені в дослідження до цього терміну, були приведені у відповідність до класифікації шляхом ретроспективного перегляду.

Для поглибленої діагностики ми сформуваємо три групи спостережень. До 1-ї віднесли хворих з поєднанням РГЗ як першої пухлини та раку ендометрія (РЕ) як другої пухлини (20 випадків), до 2-ї групи — хворих з поєднанням РГЗ як першої пухлини та раку яєчників (РЯ) як другої пухлини (21 випадок); до 3-ї (контрольної) — пацієнток із солітарним РГЗ (29 жінок). Обов'язковими умовами формування груп спостережень були: вік пацієнток на момент встановлення першої пухлини 40—60 років (пременопаузаль-

ний та ранній менопаузальний період), друга стадія РГЗ, застосування комбінованого та комплексного лікування первинного РГЗ.

Мікроскопічне вивчення матеріалу РГЗ виконували на архівному біопсійному та післяопераційному матеріалі (парафінових блоках), з яких виготовляли зрізи з наступним забарвленням гематоксиліном і еозином.

Для імуногістохімічного дослідження використовували поліклональні антитіла кроля у розведенні 1:500 та стрептадивін—біотинову систему.

За період 1980–2005 рр. взято на облік 12689 первинних хворих на РГЗ. Метакронні полінеоплазії були встановлені у 239 (1,9 %). Вік хворих при виявленні першої пухлини у грудній залозі становив 24,1–78,0 років, у середньому — $54,4 \pm 3,1$ року. Найбільша кількість метакронних полінеоплазій — 50,2 % локалізувалася у репродуктивних органах. Найчастіше зустрічалися поєднання РГЗ і РЕ (16,7 %), РГЗ і РЯ (15,5 %). Третє місце посідає поєднання РГЗ і колоректального раку (12,6 %). Рак контралатеральної грудної залози як друга пухлина діагностовано в 11,7 % випадків. Інтервал між виникненням первинно-множинних злоякісних пухлин становив від 0,8 до 22,7 років, у середньому — 8,2 року.

При порівнянні методів діагностики першої і другої пухлин виявлено, що першу пухлину, як правило, виявляли за допомогою клінічного, рентгенологічного, ультразвукового, цитологічного, морфологічного методів дослідження, другу первинну злоякісну пухлину — за допомогою найдоступніших, традиційних методів дослідження виявити було складніше. За нашими даними, у $21,0 \pm 1,9$ % (40 із 239) хворих при обстеженні друга пухлина була встановлена в третій або четвертій стадіях, а її лікування розпочате несвоєчасно. Для з'ясування причин запізнілого виявлення другої пухлини розглянуто наявність клінічних симптомів у хворих цієї групи. Виявлено, що більш ніж у половині з них ($56,6 \pm 4,2$ %) такі симптоми були відсутні.

При вивченні лабораторних показників у хворих на метакронні ПМЗП ми звернули увагу, що 0 (I) групу крові мали 18,8 % хворих, у них найчастіше зустрічалися поєднання РГЗ і РЕ, 56,3 % хворих з полінеоплазіями мали А (II) групу крові. У жінок з даною групою крові РГЗ поєднувався із РЯ. В (III) групу крові виявлено в 25 % випадків, у цій групі жінок ми не відзначили виразної закономірності поєднання пухлин. АВ (IV) група крові мала місце у 4 пацієнток.

При ПМЗП переважною гістологічною структурою первинної злоякісної пухлини грудної залози була інфільтративна карцинома різного ступеня злоякісності (87 %), інші пухлини мали будову неінфільтративної та низькодиференційованої карциноми. Серед раку ендометрія переважали такі злоякісні пухлини: аденокарцинома (89 %), низькодиференційований рак (7 %), залозисто-плоскоклітинний рак (4 %). Злоякісні пухлини яєчників мали будову залозисто-папілярного, гранульозоклітинного або низькодиференційованого раку.

Солітарні злоякісні новоутвори грудної залози мали гістологічну будову солідного типу, відносно невелику кількість патологічних мітозів та мітотичний індекс 14,3 %. Морфологічними факторами ризику розвитку другої первинної злоякісної пухлини в яєчниках та ендометрії при метакронних полінеоплазіях є наявність інфільтративної карциноми грудної залози солідного типу (з переважанням лімфоцитарного компоненту або зі значним розвитком сполучної тканини), високої мітотичної активності злоякісних клітин (мітотичний індекс 29,0–32,4 %), таких провідних форм патології мітозу як затримка хромосом у мета- та анафазі мітозу, К — мітоз зі злипанням хромосом.

Для хворих основних груп у тканині РГЗ характерна висока експресія рецепторів естрогену (100–150 fmol/mg) та високий рівень рецепторів прогестерону (101–112 fmol/mg). Злоякісні пухлини грудної залози у контрольній групі (солітарний рак) також відзначалися підвищеною експресією гормональних рецепторів, особливо рецепторів прогестерону, вміст якого лежить у межах 120–125 fmol/mg. Висока експресія рецепторів прогестерону є сприятливим прогностичним фактором, адже у хворих даної групи впродовж 10 років не виявлено інших злоякісних пухлин.

Радикальне лікування РГЗ про яке можна судити з таблиці (першої пухлини при метакронних полінеоплазіях) отримали більшість хворих (92,2 %). При лікуванні другої злоякісної пухлини радикальне лікування проведено у 67,5 % при РЕ і 54,4 % випадку при РЯ. Радикальне комплексне лікування проводили переважно у хворих з поширеним пухлинним процесом (при III стадії захворювання РГЗ та РЯ).

Види лікування хворих з метакронними ПМЗП грудної залози з локалізацією другої пухлини в геніталіях

Вид лікування	Діагноз, рак					
	грудної залози		ендометрія		яєчників	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Радикальне	71	92,2	27	67,5	20	54,4
Паліативне	5	6,1	8	20,0	9	24,3
Симптоматичне	2	2,5	3	7,5	5	13,5
Відмова від лікування	0	0	2	5	3	7,3
Всього	77		40		37	

Променева терапія як компонент комбінованого та комплексного лікування РГЗ проведена 133 хворим (68 %), а при лікуванні другої (метакронної) злоякісної пухлини 49 (25 %). Зменшення кількості хворих, які підлягали променевому впливу під час лікування пухлин іншої локалізації пояснюється особливостями лікувальної тактики.

Променеву терапію при РГЗ застосовували у 71 % випадків. Лікування виконували на гамма-терапевтичних апаратах АГАТ-С, АГАТ-Р1 за загальноприйнятими стандартизованими методиками залежно від

ступеня поширення злоякісної пухлини. Використовували методики звичайного фракціонування дози (РОД 2 Гр, СОД 45–50 Гр), середнього фракціонування (триденне, п'ятиденне опромінення грудної залози та зон регіонарного метастазування з виконанням оперативного втручання у перші 72 доби після опромінення), великого фракціонування (РОД 10 Гр, 13 Гр). Під час проведення післяопераційного опромінення використовували звичайне фракціонування до СОД 45 Гр.

Хемотерапевтичний компонент лікування застосовували у 42% хворих на первинний РГЗ (при полінеоплазіях). Переважно використовували препарати циклофосфан, метотрексат, фторурацил, доксорубіцин. Гормональне антиестрогенне лікування отримали 38% пацієнток (використовували препарат тамоксифен).

Таким чином, розвиток первинно-множинних злоякісних пухлин (полінеоплазій) — закономірний процес перебігу захворювання у хворих на РГЗ, який є найпоширенішим при даній патології. Актуальність і перспективність проблеми ПМЗП насамперед визначається постійним збільшенням захворюваності на дану локалізацію раку у жінок, а також необхідністю вчасної діагностики та удосконалення методів лікування, що підвищує тривалість життя пацієнток і створює передумови для наступного розвитку метастазів ПМЗП.

Література

1. Бехтерева С.А. // *Вестн. хирургии.* — 1996. — Т. 155, №4. — С. 18–21.
2. Демидов В.П., Островцев Л.Д. // *Рос. онкол. журн.* — 1998. — №5. — С. 21–26.
3. Mignotte H., Lasset C., Bonadona V. // *Int. J. Cancer.* — 1998. — Vol.76, № 3. — P. 325–330.
4. Соркин В.М. // *Онкол.* — 2000. — Т.2, №3. — С. 157–161.
5. Кебало Д.И., Левик Н.Н., Шатовский Ю.А. и др. *Билатеральный рак молочной железы // Тез. доп. X з'їзду онкологів України.* — К., 2001. — С. 186–187.
6. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Беляева И.Г. // *Рос. онкол. журн.* — 1998. — №5. — С. 18–21.
7. Hamann U., Sinn H. // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2000. — Vol. 59. — P. 185–192.
8. Берштейн Л.М. // *Вестн. РАМН.* — 1997. — №8. — С. 54–58.
9. Бохман Я.В., Рыбин Е.П. *Полинеоплазии органов репродуктивной системы.* — СПб: Нева-Люкс, 2001. — 240 с.
10. Katase K., Sugiyama Y., Hasumi K. et al. // *Cancer.* — 1998. — Vol.82, № 9. — P. 1698–1703.
11. Моусеенко В.М., Орлова Р.В. // *Вопр. онкол.* — 2002. — Т.48, № 4–5. — С.601–614.
12. Дудниченко А.С. *Химиотерапия рака молочной железы: акцент на неоадьювантный метод в XXI веке // Тез. доп. X з'їзду онкологів України.* — К., 2001. — С. 180.
13. Канаев С.В. // *Вопр. онкол.* — 2002. — Т.48, № 4–5. — С. 556–571.
14. Семглазов В.Ф. // *Там же.* — 2000. — Т. 46, №1. — С. 18–27.

Т.М. Литвинова, И.А. Косенко,
Л.А. Фурманчук, Г.К. Таргонская
ГУ «НИИ онкологии и медрадиологии
им. Н.Н. Александрова»,
Минск, Республика Беларусь

Предоперационная брахитерапия рака тела матки радионуклидами ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{192}Ir

Pre-operative brachytherapy for uterine body cancer with ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{192}Ir radionuclides

Основным методом лечения больных раком тела матки (РТМ) является хирургический, который, в зависимости от стадии злокачественности процесса, сочетается с курсом дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), пред- и послеоперационной брахитерапией, а также химио- и гормонотерапией [1–4].

При контактной лучевой терапии (КЛТ) используют радионуклиды ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{192}Ir . Эндовагинальная брахитерапия, проводимая после хирургического вмешательства, служит методом профилактики рецидивов и метастазов только в культе влагалища [5]. Сеанс предоперационной высокодозной КЛТ способен уменьшить процессы метастазирования за счет повышения абластичности раны и предотвратить развитие рецидивов в параметриях и куполе культы влагалища [6, 7].

Целью нашей работы было изучить эффективность комбинированного лечения больных РТМ с использованием предоперационного сеанса КЛТ в дозе 13,5 Гр радионуклидами ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{192}Ir и в сравнении с результатами хирургического вмешательства.

В исследование были включены 319 больных РТМ I стадии, 105 (1-я группа) из которых выполнили только операцию в объеме экстирпации матки с придатками; 214 (2–4-й группы) провели комбинированную терапию, состоящую из сеанса КЛТ в дозе 13,5 Гр радионуклидами ^{60}Co (2-я группа), ^{137}Cs (3-я группа), ^{192}Ir (4-я группа), экстирпации матки с придатками и курса ДЛТ области малого таза в дозах 40 Гр (20 Гр с блоком размерами 6 × 4 см) на линейном ускорителе электронов тормозным рентгеновским излучением с энергией 20 МэВ. Во 2-ю группу вошли 88 женщин, получивших внутривлагалищное облучение на аппарате АГАТ-В метрокольпостатом. Больным 3-й группы (25 женщин) сеанс КЛТ проводили одноканальным эндостатом на аппарате Selectron-LDR. Больным 4-й группы — 101 пациентку, лечили эндостатом Rotte Endometrial Applicator радионуклидом ^{192}Ir на аппарате microSelectron-HDR. Активность одного источника ^{60}Co была равна 200 мКи (7 линейных источников), ^{137}Cs — 36 мКи (36 шариковых источников), ^{192}Ir — 10,0 Ки (1 линейный источник). Точкой нормировки дозы при лечении на аппарате АГАТ-В была точка А, на аппарате Selectron-LDR и microSelectron-HDR — середина миометрия.

Таким образом, сеансы брахитерапии проводили не только разными радионуклидами и эндостатами, но и использовали при этом другие референсные точки. В результате технические характеристики сеансов облучения, а также изодозное распределение дозы на опухоль, параметрии, верхние участки влагалища и критические органы (прямая кишка и мочевого пузыря) у больных 2–4-й групп были различными.

Группы наблюдения были сопоставимы по возрасту женщин, степени распространенности злокачественного процесса, гистологической структуре опухоли и сопутствующим заболеваниям.

Общую и безрецидивную 5-летнюю выживаемость рассчитывали с помощью интервального метода построения таблиц дожития. Степень достоверности различий полученных данных определяли по t-критерию Стьюдента.

Сеанс КЛТ и выполненная через 24 часа операция у пациенток 1–4-й групп прошли без осложнений. В послеоперационном периоде у 38 (36,2 %) больных 1-й группы диагностировано 48 (45,7 %) осложнений, у 15 (17,0 %) пациенток 2-й группы — 19 (21,6 %) осложнений, у 5 (20,0 %) 3-й — 6 (24,0 %) и у 37 (36,6 %) 4-й — 37 (36,6 %) осложнений. Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии возникла у 2 (1,9 %) пациенток 1-й, 1 (1,1 %) — 2-й и 1 (4,0 %) — 3-й группы. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (ишемия миокарда, приступ мерцательной аритмии, тромбофлебиты вен нижних конечностей) имели место у 13 (12,4 %) женщин 1-й, 4 (4,5 %) — 2-й, 1 (4,0 %) — 3-й и у 9 (8,9 %) — 4-й группы. У последних наиболее распространенным осложнением была анемия II степени тяжести — 18 (17,8 %). У пациенток 1-й, 2-й и 3-й групп она встречалась реже и составила соответственно 15,2, 2,3 и 4,0 %.

Из-за послеоперационных осложнений у 6 (6,8 %) больных 2-й группы, 1 (4,0 %) — 3-й и у 5 (4,9 %) — 4-й групп курс ДЛТ был начат только через 4 недели. Лучевые реакции возникли у 12 (13,6 %) пациенток 2-й группы, 6 (24,0 %) — 3-й и у 38 (37,6 %) — 4-й. Их общее число было соответственно равно 17 (19,3 %), 6 (24,0 %) и 38 (37,6 %). В связи с лучевыми реакциями ДЛТ была прекращена на дозах менее 40 Гр у 6 (6,8 %) больных 2-й группы и у 13 (12,9 %) — 4-й.

Судьба всех больных прослежена в течение 5 лет. Оказалось, что только у 7 (7,9 %) пациенток 2-й группы возникли тяжелые лучевые осложнения: у 2

(2,3 %) — эпителииты культи влагалища II — 1 (1,1 %) и III — 1 (1,1 %) степени тяжести, у 4 (4,5 %) — циститы II — 2 (2,3 %) и III — 2 (2,3 %) степени тяжести и у 1 (1,1 %) — ректит II степени тяжести. Ректит I степени тяжести диагностирован у 1 (4,0 %) больной 3-й группы и у 1 (1,0 %) — 4-й. Тяжелые лучевые осложнения у больных 3-й и 4-й групп практически отсутствовали.

Через 5 лет после лечения прогрессирование злокачественного процесса диагностировано у 20 (19,2 %) больных 1-й группы: у 3 (2,9 %) — рецидивы в куполе культи влагалища, у 17 (16,3 %) — метастазы. За время наблюдения в исследуемой группе умерли 18 (17,3 %) пациенток: 17 (16,3 %) — от генерализации злокачественного процесса, 1 (1,0 %) — от других заболеваний. Показатели общей наблюдаемой и безрецидивной 5-летней выживаемости составили $79,9 \pm 4,3$ и $77,7 \pm 4,4$ %.

В течение первых 3 лет наблюдения у 10 (11,4 %) больных РТМ 2-й группы появились метастазы в печени, костях, легких, куполе влагалища и большом сальнике, 7 (70 %) из которых погибли от генерализации злокачественного процесса в последующие два года. От кровоизлияния в мозг умерла одна (1,1 %) пациентка. Рецидивы в куполе культи влагалища и в параметральной клетчатке у больных 2-й группы отсутствовали. Пятилетняя общая наблюдаемая выживаемость составила $92,0 \pm 2,9$ %, безрецидивная — $88,6 \pm 3,4$ %.

Из 25 больных 3-й группы 2 (8,0 %) умерли от прогрессирования злокачественного процесса: одна (4,0 %) — через 2 года после лечения, другая (4,0 %) — через 3. Показатели 5-летней общей наблюдаемой и безрецидивной выживаемости были равны между собой и составили $92,0 \pm 5,4$ %.

В 4-й группе наблюдения рецидивы в куполе культи влагалища диагностированы у 2 (2,0 %), метастазы — у 12 (11,9 %) женщин. Из 101 пациентки умерло 16 (15,8 %): 4 (4,0 %) — от сердечно-сосудистых заболеваний, а 12 (11,9 %) — от генерализации злокачественного процесса. Исчезли из-под наблюдения через 3 года после лечения 2 (2,0 %) женщины. Пятилетняя годовая общая и безрецидивная выживаемость в целом по группе составила $84,1 \pm 3,7$ и $85,7 \pm 3,7$ %.

Полученные результаты лечения во 2–4-й группах больных РТМ I стадии были сопоставлены между собой и с эффективностью хирургического вмешательства, что видно из таблицы.

Метод лечения, аппарат	Число больных	5-летняя выживаемость, %				Рецидивы		Метастазы		Лучевые осложнения II–III степени	
		ОНВ	p	безрецидивная	p	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хирургический	105	$79,9 \pm 4,3$	–	$77,7 \pm 4,4$	–	3	2,9	17	16,3	–	–
Комбинированный, АГАТ-В	88	$92,0 \pm 2,9$	0,012	$91,9 \pm 3,5$	0,007	0	0	10	11,4	7	7,9
Комбинированный, Selectron-LDR	25	$92,0 \pm 5,4$	0,043	$90,9 \pm 6,1$	0,043	0	0	2	8,0	0	0
Комбинированный, microSelectron-HDR	101	$84,1 \pm 3,7$	0,201	$85,7 \pm 3,7$	0,085	2	2,0	14	13,9	0	0

Примечание: p определено по отношению к хирургическому методу.

Сравнительная оценка использования КЛТ на аппаратах АГАТ-ВУ, Selectron-LDR, microSelectron-HDR радионуклидами ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{192}Ir показала, что эффективность лечения зависит от выбора референсной точки, эндостатов, радионуклидов и создаваемого в каждом отдельном случае изодозного распределения. Применение сеанса брахитерапии в дозе 13,5 Гр на аппарате microSelectron-HDR статистически значимо не повлияло на результаты хирургического лечения, хотя разница между показателями 5-летней выживаемости составила 4,2 и 8,0 % ($p = 0,085$, $p = 0,201$). Облучение больных РТМ на аппарате АГАТ-В и Selectron-LDR позволило добиться, в отличие от операции, более высоких результатов, что статистически достоверно ($p = 0,012$; $0,007$; $0,043$).

Таким образом, получены достоверно более низкие показатели 5-летней выживаемости больных РТМ I стадии после операции (77,7 %) по сравнению с комбинированным методом при использовании предоперационной брахитерапии радионуклидами ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{192}Ir (85,7–91,9 %); дифференцированные показания к использованию хирургического и комбинированного методов при карциноме эндометрия IA, IB, IC стадий изучаются.

При применении метракольпостата с изотопом ^{60}Co у 7 (7,9 %) пациенток возникали тяжелые лучевые осложнения со стороны прямой кишки, мочевого пузыря и культы влагалища, что существенно снижало качество жизни больных, но рецидивы при этом отсутствовали.

Использование центрального эндостата с радионуклидом ^{137}Cs позволило избежать тяжелых лучевых повреждений смежных органов, а также рецидивов в культе влагалища. Однако небольшое число наблюдений не позволяет сделать вывод о преимуществе брахитерапии на аппарате Selectron-LDR перед другими методиками КЛТ.

Отсутствие лучевых осложнений при брахитерапии на аппарате microSelectron-HDR радионуклидом ^{192}Ir и появление у 2,0 % больных рецидивов в куполе культы влагалища свидетельствует о необходимости изучения причин возникновения последних с целью их предупреждения.

Литература

1. Вишневская Е.Е. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов // Минск: Выш. шк., 2002. — 416 с.
2. Кузнецов В.В. // *Практ. онкол.* — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 25–33.
3. Greven K.M., Markman M., Scott D. // *Cancer Management: a Multidisciplinary Approach.* — 2005. — P. 481–500.
4. Karolewski K. et al. // *Ginek. Pol.* — 2005. — Vol. 76, № 2. — P. 100–107.
5. Solhjem M.C., Petersen I.A., Haddock M.G. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2005. — Vol. 62, № 5. — P. 1379–1384.
6. Rattka P. // *Activity.* — 1990. — Vol. 4, № 2. — P. 26–29.
7. Peiffert, D. Hoffstetter S., Charra-Brunaud C. // *Cancer. Radiother.* — 2003. — Vol. 7, № 2. — P. 121–131.

И.А. Косенко, Л.А. Фурманчук,
В.А. Суслова, О.П. Матылевич

ГУ «НИИ онкологии и медрадиологии
им. Н.Н. Александрова»,
Минск, Беларусь

Использование брахитерапии с импульсной мощностью дозы при сочетанном лучевом лечении больных раком шейки матки

The use of pulsed dose rate brachytherapy at combination radiotherapy for cervical cancer

В работе представлена сравнительная оценка результатов лечения 138 больных раком шейки матки (РШМ) I–III стадий с неблагоприятным прогнозом, распределенных на группы в зависимости от варианта брахитерапии. Пациенткам 1-й группы (63 женщины) проводили облучение на аппарате MicroSelectron-PDR низкой импульсной мощностью дозы (1 Гр/ч), 2-й (75 женщин) — сеанс контактной лучевой терапии на аппарате АГАТ-ВУ высокой мощностью дозы (20 Гр/ч). Установлено, что больные обеих групп удовлетворительно переносили курс сочетанной лучевой терапии (СЛТ), о чем свидетельствовало отсутствие тяжелых лучевых реакций. В течение 3 лет наблюдения рецидивы отмечены у 3 (4,0 %) больных 2-й группы; метастазы развились у 4 (6,3 %) пациенток 1-й группы и у 6 (8,0 %) — 2-й. Эти данные свидетельствуют о высоких ближайших результатах брахитерапии с импульсной мощностью дозы при СЛТ больных РШМ с неблагоприятным прогнозом и необходимости продолжения исследования.

Неудовлетворительные результаты СЛТ больных РШМ с неблагоприятным прогнозом (40–65 % женщин погибает от прогрессирования болезни в течение первых 2 лет наблюдения) свидетельствуют о необходимости поиска новых технологий контактной лучевой терапии (КЛТ) [1, 2].

Одной из перспективных методик КЛТ, воздействующих на все фазы цикла деления клетки, является брахитерапия с импульсной мощностью, используемая на аппарате MicroSelectron-PDR, результаты применения которой практически не отражены в литературе [3, 4].

Нашей целью было повысить эффективность СЛТ больных РШМ с неблагоприятным прогнозом за счет разработки новых методик КЛТ с импульсной мощностью дозы.

В исследование включили 138 больных эпидермоидным РШМ I–III стадий (T1b,2a,b,3a,b Nx,0,1M0). Пациентки получили курс СЛТ, состоящий из дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на область малого таза с двух противоположных полей РОД 2 Гр, СОД 40–50 Гр и брахитерапии. В зависимости от варианта КЛТ больных разделили на 2 группы. Пациенткам 1-й из них (63 женщин) брахитерапию осуществляли на аппарате MicroSelectron-

PDR в импульсном режиме низкой мощностью дозы (1 Гр/час). Количество импульсов составило 10 за сеанс лечения, суточная доза — 10 Гр. Пациенткам 2-й (75 человек) группы КЛТ проводили на аппарате АГАТ-ВУ мощностью дозы 20 Гр/час, РОД 10 Гр, СОД 30–40 Гр. Больные обеих групп были сопоставимы по возрасту, степени распространенности и морфологической структуре опухоли, сопутствующим заболеваниям. Эффективность лечения оценивали с учетом частоты и тяжести лучевых осложнений, а также количества возникших рецидивов и метастазов.

Переносимость обоих вариантов лечения была удовлетворительной, а структура общего побочного действия специального лечения — подобной, причем тяжелые реакции (IV степени) отсутствовали. Симптомы общей реакции в виде тошноты и рвоты обнаружены в 2 (3,2 %) случаях среди больных 1-й и 3 (4,0 %) — 2-й группы. Нарушение функции сердца наблюдали у 3 (4,8 %) женщин 1-й группы. У пациенток обеих групп под влиянием СЛТ показатели эритропоэза изменились незначительно, снизилось количество лейкоцитов до $3,3-3,5 \cdot 10^9$ /л после подведения к очагу суммарной очаговой дозы 25–30 Гр. Повышение температуры тела зарегистрировано у 6 (9,5 %) больных РШМ III стадии 1-й группы и 7 (9,3 %) — 2-й. Число общих лучевых реакций тяжестью в 1 балл у пациенток 1-й группы соответствовало 17 (27,0 %) случаям, 2-й — 17 (28,8 %), в 2 балла — у 3 (4,8 %) и 5 (10,1 %) соответственно. Реакция тяжестью в 3 балла была отмечена у 1 (2,0 %) больной 1-й группы. При обоих вариантах лечения лучевые реакции при проведении СЛТ носили однородный характер, жалобы со стороны прямой кишки отсутствовали. Имел место ректит тяжестью 1 балл у 1 (2,7 %) больной 2-й группы. Реакции со стороны тонкого кишечника отмечены в обеих группах и составили 8 (12,7 %) наблюдений в 1-й группе, 18 (24,0 %) — 2-й. Больше количество энтероколитов тяжестью в 2 балла наблюдали у пациенток 2-й группы — 12 (16,0 %) против 3 (4,8 %) в 1-й. Циститы развились у 6 (9,9 %) больных 1-й группы и у 27 (26,0 %) — 2-й. Больше их число тяжестью 2 балла диагностировали среди пациенток 2-й группы — 17 (36,0 %) против 5 (7,9 %) 1-й, большим здесь было и общее количество эпителиитов (в 1-й группе — 29 (46,0 %), во 2-й — 75 (100 %) случаев. У 24 женщин 2-й группы развились некротические изменения шейки матки (3 балла), которые требовали длительного медикаментозного лечения.

Поздних лучевых осложнений со стороны критических органов у больных 1-й группы, которым использовали брахитерапию с импульсной мощностью дозы, не выявлено. Среди пациенток 2-й группы в течение 2–6 месяцев после завершения лечения радиационные повреждения различной степени тяжести появились в 39 (52 %) случаях, в том числе по 1 осложнению — у 24 (32 %) пациенток, по два —

у 14 (18,6 %), 3 — у 1 (1,3 %). Катаральные циститы (1 балл) зарегистрированы у 6 (8,0 %) больных, геморрагические (2 балла) — у 10 (13,3 %).

Объективную регрессию опухоли оценивали после завершения лечения на основании данных гинекологического осмотра больной, ультразвукового исследования матки, цитологического изучения мазков из шейки и гистологического исследования соскобов из цервикального канала (последний метод применяли в случае сомнения в излеченности опухолевого процесса). По результатам проведенных исследований полная резорбция новообразования установлена у всех пациенток (100 %). У больных 1-й группы рецидивов опухоли не было. Метастазы возникли у 4 (6,3 %) женщин 1-й группы (РШМ IIА,В стадий) через 5, 10, 15 и 24 месяца после завершения лечения, они локализовались в легких — 2 (3,2 %), лимфатических узлах средостения — 1 (1,6 %) и нижней трети влагалища — 1 (1,6 %). Две пациентки с метастазами в лимфоузлы средостения и в легкие погибли в течение 1 года в связи с дальнейшим прогрессированием злокачественного процесса. Во 2-й группе наблюдения прогрессирование опухолевого процесса отмечено у 6 (8,0 %) больных РШМ IIА,В стадии. У 3 (4,0 %) пациенток через 12, 19 и 26 месяцев развились рецидивы в параметрии, лечение которых оказалось неэффективным, и больные погибли от прогрессирования злокачественного процесса в течение полутора лет. У 1 из этих больных одновременно с рецидивом в параметрии обнаружили метастазы в парааортальных лимфатических узлах. В остальных 3 наблюдениях метастазы развились в надключичных и парааортальных лимфатических узлах через 16, 17 и 31 месяцев, что в течение года привело женщин к смерти.

Таким образом, использование импульсной мощности дозы при КЛТ сопровождается удовлетворительной переносимостью; количество и степень тяжести общих лучевых реакций по сравнению с брахитерапией высокой мощностью дозы не изменяется. Применение КЛТ с импульсной мощностью дозы при СЛТ способствует значительному снижению числа и степени тяжести местных реакций по сравнению с брахитерапией источниками высокой мощности (в 2–2,6 раза). Использование СЛТ с импульсной мощностью дозы позволяет избежать поздних радиационных повреждений при брахитерапии радионуклидом ^{192}Ir обеспечивает высокие непосредственные результаты лечения по сравнению с КЛТ изотопом ^{60}Co , где используется высокая мощность дозы.

Литература

1. Косенко И.А. // *Мед. нов.* — 2000. — № 1. — С.65–66.
2. Косенко И.А. *Оптимизация лучевого и комплексного лечения больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.* — Минск, 2000. — 44 с.
3. Mazeron J.J., Boisserie G., Baltas D. // *Current & Oncol.* — 1997. — Vol. 4. — P.4.
4. Kovacs G. // *Current & Oncol.* — 1997. — Vol. 4. — P. 20.

Д.А. Лазар, Т.І. Чеботарьова,
Г.П. Олійниченко, Т.М. Валевахіна

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ,

Київська міська онкологічна лікарня

Особливості променевої терапії хворих на високозлоякісні гліоми головного мозку

Peculiarities of radiation therapy in patients with highly malignant brain glioma

Щороку діагностується понад 3000 уперше виявлених пухлин головного мозку (ПГМ), з яких 50–60 % становлять гліоми високого ступеня злоякісності [1–5].

Загально визнана лікувальна тактика зазначених новоутворів складається з максимально радикального хірургічного втручання з післяопераційною променевою терапією (ПТ) і хемотерапією [2, 6, 7]. Результати лише хірургічного лікування пацієнтів з гліомами високого ступеня злоякісності можна вважати незадовільними. Так, середня тривалість життя пацієнтів з анапластичними гліомами досягає лише 7–9 міс., а при гліобластомах — тільки 4–6 місяців [4, 8–10].

Променеву терапію нині застосовують як обов'язковий компонент лікувальної програми при більшості первинних ПГМ. Абсолютно вона показана приблизно 95–100 % хворих із зазначеною патологією [1, 11, 12].

Для опромінювання ПГМ, у переважній більшості випадків, використовують методику традиційного (класичного) фракціонування, за яку прийнята разова осередкова доза (РОД) 2 Гр і сумарна осередкова доза (СОД) 60 Гр при 5-денному циклі опромінювання [11, 13, 14]. Однак на сьогодні класичне фракціонування не має належної біологічної бази, не відповідає радіобіологічним характеристикам пухлин і базується, головним чином, на емпіризм та зручності застосування [13–15]. Оптимальне фракціонування має бути варіабельним залежно від особливостей клітинної кінетики пухлини, її гістологічної форми і локалізації, а також від клінічних завдань, які стоять перед променевим терапевтом. Невеликі разові дози, що визначають більш тривалі цикли опромінювання, слід застосовувати при лікуванні пухлин з низькою проліферативною активністю, а більш короткі курси з високими разовими дозами — при лікуванні пухлин з високою проліферативною активністю [2, 16, 17].

Розрізненість даних відносно ефективності ПТ у лікуванні гліом високого ступеня злоякісності спонукала нас провести дослідження з метою пошуку найбільш раціональних методик опромінювання даної категорії пацієнтів.

Проаналізовано результати лікування 295 хворих на високозлоякісні гліоми головного мозку. Всі пацієнти отримали ПТ в післяопераційному періоді. З них

174 хворих отримали гіперфракціоноване опромінення з просторово-часовою оптимізацією дози, а 121 (контрольна група) опромінювали за традиційною методикою. Вік хворих становив 22–67 років. Співвідношення за статтю: 53,3 % — жінки і 46,7 % — чоловіки. У 100 % пацієнтів одержано морфологічне підтвердження діагнозу.

Залежно від гістологічної структури пухлини, її локалізації, топографо-анатомічних даних поширеності патологічного процесу, варіантів проведення ПТ хворі були розподілені на 2 групи (табл. 1): 1-ша група — пацієнти з пухлинами високого ступеня злоякісності (гліобластома, анапластична гліома III ст. зл.) при традиційному режимі опромінювання (121 хворий); 2-га — пацієнти з пухлинами високого ступеня злоякісності (гліобластома, анапластична гліома III ст. зл.), яким ПТ проводили з гіперфракціонуванням дози (174 хворих).

Таблиця 1

Розподіл хворих залежно від гістологічної форми пухлини і методики опромінювання

Нозологічна форма	Вид лікування, кількість хворих, п		Разом
	хірургічне + традиційна ПТ	хірургічне + гіперфракціонована ПТ	
Анапластична гліома III ст. злоякісності	60	85	145
Гліобластома	61	89	150
Разом	121	174	295

Опромінювання виконували на гамма-терапевтичних апаратах АГАТ-Р1 і РОКУС-М у статичному режимі та в ротації. Вибір обсягу опромінювання, разових і сумарних доз варіював залежно від групи пацієнтів. У хворих 1-ї групи ПТ проводили за два етапи з 2-3-4 субтотальних полів при РОД 2 Гр. На першому етапі в обсяг мішені включали саму пухлину і здорові тканини, розташовані на відстані 3–4 см від умовних меж пухлини, за даними КТ- чи МРТ-досліджень, та підводили СОД 38–42 Гр. На другому етапі поля зменшували до 1–2 см від меж пухлини, і СОД доводили до 60–65 Гр.

У 2-й групі хворих ПТ здійснювали за один етап з гіперфракціонуванням дози. Спочатку опромінювали весь головний мозок з 2–3 тотальних полів РОД 1,5 Гр двічі на добу з інтервалом в 4 години, СОД доводили до 39–45 Гр. Потім поля зменшували до 3–4 см від патологічного осередку та підводили СОД 27 Гр. Таким чином, за весь курс променевої терапії СОД на первинний осередок складала 66–72 Гр (113,2–126,9 од. ЧДФ), ізоефективна доза становила 70,4–76,8 Гр.

Гіперфракціоновану ПТ всі пацієнти переносили задовільно. Раціональний підбір дегідративної і симптоматичної терапії дозволив більшості хворих (92 %) провести ПТ в повному обсязі та за один етап. Місцеві

променеві реакції виявлялися лише у вигляді сухого епітеліту на шкірі меж полів опромінення.

У наших дослідженнях оцінку ефективності лікування проводили на підставі збільшення величин показників тривалості та якості життя, збільшення термінів ремісії. Хірургічне втручання з післяопераційним опромінюванням підвищило 3-річну виживаність на 10–28 % відносно тільки ПТ. Не менш значуще підвищення тривалості життя (32–54 % у рівнозначних групах хворих) спостерігалось у випадку використання гіперфракціонованих режимів опромінення з просторово-часовою оптимізацією дози, як у самостійному варіанті, так і в комплексі з оперативним втручанням (табл. 2).

Таблиця 2

Результати лікування хворих на високозлоякісні гліоми головного мозку залежно від методики опромінювання, %

Прожили, років	Хірургічне + традиційна ПТ, n = 121	Хірургічне + гіперфракціонована ПТ, n = 174
1	54,5	91,1
2	28,7	70,4
3	19,2	51,5

Результати проведеного лікування багато в чому залежали як від застосованих методів терапії, так і від гістологічної форми новоутвору. Найменш задовільними залишаються результати лікування гліобластом. Середня тривалість життя хворих після комбінованого лікування з традиційним опроміненням становила лише $17,4 \pm 2,1$ міс. ($p < 0,05$). Застосування гіперфракціонованих методик опромінення з просторово-часовою оптимізацією дози дозволило нам збільшити цей показник більше ніж удвічі — до $36,8 \pm 4,1$ міс. ($p < 0,05$). Аналогічну тенденцію до збільшення тривалості життя ми спостерігали при комбінованому лікуванні анапластичних гліом III ст.зл. Середня тривалість життя при застосуванні гіперфракціонованої ПТ збільшилася також удвічі: з $19,4 \pm 2,8$ до $40,1 \pm 5,4$ міс. ($p < 0,05$) відповідно (табл. 3).

Таблиця 3

Середня тривалість життя хворих на гліоми високого ступеня злоякісності залежно від гістологічної форми і методики ПТ

Нозологічна форма	Середня тривалість життя, міс.	
	хірургічне + ПТ	хірургічне + гіперфракціонована ПТ
Анапластичні гліоми III ст. злоякісності	$19,4 \pm 2,8$	$40,1 \pm 5,4$
Гліобластоми	$17,4 \pm 2,1$	$36,8 \pm 4,1$

Підбиваючи підсумки викладеному вище, можна констатувати, що результати лікування хворих на високозлоякісні гліоми головного мозку, незважаючи на існуючі досягнення сучасної медичної науки, залишаються незадовільними. Подальші успіхи в лікуванні, на наш погляд, пов'язані з раціональним поєд-

нанням хірургічного втручання, модифікованих методик гіперфракціонованої ПТ і селективного впливу на радіочутливість пухлинної тканини. Застосування модифікованого опромінення з просторово-часовою оптимізацією дози при лікуванні гліом високого ступеня злоякісності дозволяє не тільки збільшити терміни життя та значно поліпшити його якість у таких хворих, а й знизити кількість рецидивів захворювання. Дослідження в даному напрямку тривають.

Отже, самостійне хірургічне лікування злоякісних ПГМ не забезпечує надійної радикальності і має доповнюватися адекватною ПТ. Променеве в комбінації з хірургічним лікуванням чи у самостійному варіанті приводить до регресії неврологічних симптомів, збільшення тривалості життя, підвищення його якості. Гіперфракціонована ПТ дозволяє збільшити дозний діапазон на пухлину на 10–16 Гр, тобто до 70,4–76,8 Гр і таким чином посилити цитостатичний вплив на неї, не збільшуючи ризику ушкодження навколишніх здорових тканин, та провести ПТ у повному обсязі за один етап. Гіперфракціоноване опромінювання з просторово-часовою оптимізацією дози в два-три рази підвищує середню тривалість життя при всіх гістологічних формах високозлоякісних гліом головного мозку.

Література

1. Зозуля Ю.А., Розуменко В.Д., Лисяньий Н.И. // Пробл. соврем. нейроонкол. — 1999. — Т.5, № 3. — С. 426–441.
2. Осинский С.П., Щеглов В.И., Аннин Е.А., Гуляев В.Г. // Укр. журн. малоінвазив. 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. // Qan 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. — 1998. — № 4. — С.142.
7. Vecht C.J. // J. Neurol. — 1998. — Vol. 245. — P. 127–131.
8. Розуменко В.Д., Главацкий А.Я., Хмельницький Г.В. // Онкол. — 2000. — Т.2, № 4. — С. 275–281.
9. Bauman G.S., Gaspar L.E., Fisher B.J. et al. // Intern. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1994. — Vol. 29, № 4. — P. 835–839.
10. Reddy A.T. // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. — 2001. — Vol.1, №1. — P.137–143.
11. Feltz R., Schalldach U., Kruger J., Ruhashya R. // Zentralbl. Neurochir. — 2001. — Vol.62, № 2. — P. 48–56.
12. Zhang R., Zhou L. // Clin. Med. J. (Engl). — 1999. — Vol.112, №2. — P. 297–301.
13. Голдобенко Г.В., Канаев С.В. // Вопр. онкол. — 1997. — Т.43, № 5. — С. 481–486.
14. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. // Рос. онкол. журн. — 2000. — № 1. — С. 48–55.
15. Пулипенко М.І., Горбань Є.М., Мечев Д.С. // УРЖ. — 2001. — Т. IX, вип. 4. — С. 451–454.
16. Лазарь Д.А. Гиперфракционированная лучевая терапия злокачественных опухолей головного мозга // Матер. III з'їзду нейрохірургів України. — Алушта, 2003. — С. 199–211.
17. Mikkelsen T. // Cancer Control: J. Moffit Cancer Center. — 1998. — № 5. — P. 52–62.

Д.С. Мечев, В.П. Івчук, М.В. Соколовська,
Т.М. Валевахіна

Національна медична академія післядипломної
освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

Київська міська онкологічна лікарня

Обґрунтування і застосування малих доз іонізуючого випромінювання у променевому лікуванні хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини **Substantiation and use of low-dose ionizing radiation in radiotherapy for oral mucosa cancer**

Проблема лікування хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини надзвичайно актуальна на сьогодні для клінічної радіології та онкології. Радіотерапія, яка не завжди досить ефективна, є одним з головних елементів лікування даного контингенту хворих. Отже особлива увага завжди приділяється підвищенню ефективності променевої терапії (ПТ). Найперспективнішим способом використання цього завдання є радіомодифікація [1–3].

При дослідженні шляхів підвищення радіочутливості пухлини нас зацікавив метод її сенсibilізації малими дозами радіації, обґрунтований і запропонований Г.С. Календо [4, 5]. Суть його полягає в роздрібненні разової осередкової дози (РОД) опромінення. Цьому сприяє спочатку активація клітин пухлини низькими дозами радіації (0,05–0,50 Гр) та наступне їх опромінювання рештою (основною частиною) разової дози з інтервалом між фракціями в кілька хвилин (3–5 хв).

Дія малих сенсibilізуючих доз іонізуючого випромінювання (ІВ) проявляється стимуляцією процесів метаболізму в пухлинних тканинах і порушенням систем клітинної регуляції, відповідальних за первинні неспецифічні захисні реакції клітин. Штучна стимуляція обмінних процесів, що передують основній ушкоджувальній дії терапевтичної дози, заважає реалізації захисних реакцій та знижує репаративні процеси у пухлинних клітинах. Це призводить до більшого радіоураження останніх. Разом з тим, після опромінювання пухлини малою дозою радіації популяція пухлинних клітин стає більш однорідною за рахунок зменшення кількості резистентних клітин, унаслідок чого уповільнюються процеси постпроменевої репарації. Отже, дія слабких подразників у певний час може призвести до істотного зниження виживаності всієї клітинної популяції.

В результаті проведених автором досліджень було доведено можливість посилювати радіаційний вплив на пухлину низькими дозами радіації. Така методика в експерименті підвищувала ефект опромінення в 1,5–2 рази. Це підтверджено дослідниками, які вивчали вплив радіосенсibilізації малих доз ІВ переважно при поширених пухлинах грудної залози, гортані, тканин малого таза та органів черевної порожнини і показали його високу ефективність [3, 6, 7].

Виявивши, що метод радіосенсibilізації малими дозами радіації практично не має протипоказань і побічних ефектів, а його результати, навіть при лікуванні пухлин із несприятливим прогнозом, свідчать про високу ефективність, ми вирішили застосувати даний метод радіомодифікації при опромінюванні злоякісних пухлин ротової порожнини.

Метою нашої роботи стало вивчення ефективності і можливостей променевого лікування хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини при сенсibilізації пухлини малими дозами ІВ та зіставлення отриманих даних із результатами традиційної променевої терапії.

Радіосенсibilізацію пухлини малими дозами ІВ проводили 30 хворим (24 чоловіки і 6 жінок) віком 45–85 років із злоякісними пухлинами слизової оболонки ротової порожнини I–IV стадій, які перебували на променевому лікуванні в радіологічному відділенні Київської міської онкологічної лікарні. Контрольну групу склали також 30 хворих, у яких ПТ проводили без радіомодифікації. Пацієнти цієї групи були репрезентативними досліджуваним за віком, стадією та локалізацією пухлинного процесу. Розподіл хворих обох груп за переліченими показниками наведено в табл. 1.

У всіх пацієнтів діагноз плоскоклітинний рак підтверджено морфологічно.

Хворим обох груп проводили дистанційну ПТ на гамма-терапевтичних апаратах АГАТ-Р, РОКУС. У контрольній групі опромінювання здійснювали традиційним фракціонуванням — підводили РОД 2–2,3 Гр з двох зустрічних полів 5 разів на тиждень до сумарної осередкової дози (СОД) 60–66 Гр (ЧДФ — 100–110 од.). При цьому перший етап променевого лікування передбачав підведення СОД 40 Гр (ЧДФ — 66 од.) з наступною двотижневою перервою. А на другому етапі хворі отримували решту дози — 20–26 Гр (ЧДФ — 33–43 од.).

У досліджуваній групі РОД 2 Гр підводили також з двох зустрічних полів у два етапи. З кожного поля спочатку пухлину опромінювали малою сенсibilізуючою дозою 0,1 Гр, а через 3 хвилини підводили решту (терапевтичну дозу) — 0,9 Гр. Всі інші умови, включаючи сумарні осередкові дози, відповідали умовам проведення дистанційного опромінювання.

Ефективність променевого лікування при сенсibilізації малими дозами ІВ оцінювали за такими критеріями: а) регресія пухлини — повна (100 %), часткова — понад 50 % та стабілізація пухлинного процесу — регресія менше 50 %; б) виживаність хворих у термін 1–3 роки. Отримані результати порівнювали з контрольною групою хворих, у яких радіотерапію проводили традиційним методом без радіомодифікації пухлини.

На підставі наведених критеріїв оцінки ефективності лікування зауважимо (див. табл. 2), що повну регресію пухлини через 2–3 місяці після закінчення радіотерапії зафіксовано в 19 хворих (63,3 %), яких лікували при сенсibilізації малими дозами іонізуючо-

Таблиця 1

Розподіл хворих залежно від віку, методу лікування, стадії та локалізації пухлинного процесу

Показник		Група	
		досліджувана	контрольна
Середній вік, років		63,1 ± 9,2	57,2 ± 8,5
Загальна кількість хворих		30	30
Стадія	I	2	1
	II	11	14
	III	14	14
	IV	3	1
Локалізація	Дно порожнини рота	12	14
	Язик	10	8
	Альвеолярні відростки верхньої та нижньої щелеп	3	2
	Ретромоларна ділянка	1	2
	Тверде піднебіння	4	4

Таблиця 2

Результати променевого лікування хворих на рак слизової оболонки порожнини рота залежно від методу лікування

Хворі		Результати лікування (n), %					
група	кількість	Регресія пухлини			Виживаність хворих, років		
		повна	часткова	стабілізація	1	2	3
Досліджувана	30	19 63,3 %	9 30,0%	2 6,7 %	21 70,0%	16 53,3 %	12 40,0%
Контрольна	30	13 43,3 %	11 36,6 %	6 20,0%	15 50,0%	11 36,6 %	7 23,3 %

го випромінення. У хворих контрольної групи повну регресію пухлини відмічено лише у 13 осіб (43,3 %) з 30, що на 20 % менше, ніж у досліджуваній групі.

Часткову регресію пухлини ми спостерігали у 1/3 хворих — 9 осіб, пролікованих з використанням радіосенсибілізації пухлини. У пацієнтів контрольної групи цей показник сягав 36,6 % (11 осіб). Зменшення кількості досліджуваних хворих з частковою регресією пухлини в зіставленні з пацієнтами контрольної групи пов'язане з тим, що у хворих, яким проводили променево лікування з радіосенсибілізацією пухлини, значно частіше відбувалася її повна регресія (у 1,5 разу).

Стабілізацію процесу ми відзначили в 6,7 % хворих, пролікованих на фоні радіосенсибілізації пухлини малими дозами іонізуючого випромінення. Водночас у осіб контрольної групи цей показник дорівнював 20 %, тобто був втричі вище, ніж у пацієнтів досліджуваної групи. Таким чином, бачимо значно гірший перебіг резорбції пухлини у пацієнтів, пролікованих без використання сенсибілізації пухлини.

Великий науковий і практичний інтерес становлять також отримані нами дані спостереження за виживанням хворих у термін 1–3 роки. Зазначимо, що з 30 осіб, у яких при ПТ застосовували сенсибілізацію пухлини малими дозами радіації, померли в різні терміни до 1 року 9 чоловік (30 %). Рівень 2-річного

виживання в цій групі становив 53,3 % — живими залишилися 16 осіб, з яких 12 спостерігаються протягом 3 років (40 %).

У контрольній групі за перший рік спостереження з 30 хворих померли 15 (50 %). Серед пацієнтів цієї групи 2-річний термін пережили 11 осіб, що складає 36,6 %. А під спостереженням 3 роки перебували лише 23,3 % хворих (7 осіб з 30).

Таким чином, 1-річне виживання у хворих, яким променево лікування проводили при сенсибілізації пухлини малими дозами ІВ, на 20 % вище, ніж у пацієнтів контрольної групи. Вищими в досліджуваній групі також виявилися і показники 2- та 3-річного виживання (на 17 %), порівняно з лікованими традиційною радіотерапією у контрольній групі.

Порівнюючи безпосередні та найближчі результати лікування хворих, маємо відзначити істотно кращі результати при ПТ із застосуванням сенсибілізації пухлини малими дозами ІВ, ніж при традиційній радіотерапії. Отже, ефективність променевого лікування при радіосенсибілізації пухлини значно поліпшується. Разом з тим, слід зауважити, що використання цього методу не обмежує ні стадія чи локалізація пухлини, ні вік хворого, ні наявність супутньої патології, що дозволяє провести ПТ практично в усіх хворих.

Таким чином, сенсибілізацію пухлини малими дозами ІВ можна вважати одним із найперспективніших

методів радіомодифікації. Він значно підвищує ефективність променевого лікування, практично не має протипоказань та не потребує, на відміну від інших методів радіомодифікації, додаткової лікувальної апаратури й застосування дорогих препаратів. Витрати на впровадження цього методу пов'язані тільки зі збільшенням на 7–10 хвилин тривалості сеансу опромінювання. Отже, простота виконання такої методики робить її доступною для будь-якого радіологічного відділення. Що ж до ППТ хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини із застосуванням сенсibiliзації пухлини малими дозами ІВ, то вона в 1,5 рази збільшує частоту повної регресії новоутвору порівняно з традиційним опромінюванням. Підвищуються показники 1-річного виживання хворих на 20 %, а 2- і 3-річного — на 17 %.

Література

1. Бойко А.В., Голдобенко Г.В., Канаєв С.В. і др. // *Вопр. онкол.* — 1995. — Т. 41, № 2. — С. 83–90.
2. Івчук В.П., Живецька М.В., Чеботарьова Т.І., Лазар Д.А., Романенко В.А., Валевахіна Т.М. // *УРЖ.* — 2004. — Т. XII, вип. 2. — С.171–173.
3. Мечев Д.С., Івчук В.П. // *Промен. діагност., промен. тер.* — 2005. — № 4. — С.58–61.
4. Календо Г.С. Усиление поражающего действия ионизирующей радиации с помощью факторов, вызывающих кратковременную активацию обмена в клетках: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — М., 1978. — 41 с.
5. Календо Г.С. Ранние реакции клеток на ионизирующее излучение и их роль в защите и сенсibiliзации. — М.: Энергоиздат, 1982. — 96 с.
6. Приходько О.Г., Калугін А.І., Боцаров А.Н. та ін. // *УРЖ.* — 1999. — Т. VII, вип. 1. — С.68–69.
7. Сухіна О.М. Роль і місце променевої терапії в комплексному лікуванні раку яєчників: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 2002. — 37 с.

Т.С. Нечипорук, В.М. Протасевич,
О.В.Ковальський, О.Г.Корчинський

Вінницький обласний клінічний
онкологічний диспансер

Порівняльний аналіз віддалених результатів поєднано-променевого та комбінованого лікування хворих на рак шийки матки

Comparison of long-term results of multimodality and combination treatment for uterine cervix cancer

Захворюваність на рак шийки матки (РШМ) в Україні продовжує займати провідне, 2-ге місце серед онкогінекологічних хвороб і становить, за даними Національного канцер-реєстру, 13,6 випадку на 100 тис. жіночого населення. Залишається актуальним питання вибору підходу до лікування хворих на РШМ.

Метою дослідження було порівняння ефективності поєднано-променевої терапії (ППТ) та комбінованого лікування таких пацієнтів.

Ми проаналізували віддалені результати терапії 426 хворих на РШМ, які лікувалися у Вінницькому об-

ласному клінічному онкологічному диспансері протягом 3 років (1999–2001 рр.)

Як самостійний метод лікування ППТ проводили за класичною методикою: СОД за рахунок дистанційної гамма-терапії (ДГТ) складала 40–50 Гр на точку В, за рахунок внутріпорожнинної гамма-терапії (ВПГТ) — 45–55 Гр на точку А та 12–15 Гр на точку В.

Метод комбінованого лікування: при T_1 — операція екстирпації матки за Вертгеймом та післяопераційний курс ППТ — ДГТ 40 Гр на т. В та ВПГТ 20 Гр на слизову піхви. При T_2 передопераційний курс ППТ — ДГТ 30 Гр на т. В, ВПГТ 20 Гр на т. А з подальшою операцією за Вертгеймом через 2–3 тижні.

За віком хворі розподілилися таким чином: ППТ як самостійний метод лікування використовували у 8 осіб (2,8 %) до 30 років, у 31 (10,7 %) — 31–40 років, 54 (19,3 %) — 41–50 років, 63 (22,5 %) — 51–60 років, 72 (25,8 %) — 61–70 років, та 53 (18,9 %) — старших 70 років.

Комбіноване лікування отримали: 14 хворих (9,7 %) віком до 30 років, 59 (40,9 %) 31–40 років, 48 осіб (33,4 %) 41–50 років, 17 (11,8 %) 51–60 років, 6 (4,2 %) — старших 60 років.

За стадіями захворювання було виявлено такий розподіл: $T_1N_XM_0$ — 49 жінок (17,5 %), $T_2N_XM_0$ — 126 (44,6 %), $T_3N_XM_0$ — 102 (36,1 %), $T_4N_XM_0$ — 5 (1,8 %) із 282 пролікованих ППТ. Серед пролікованих комбінованим методом: $T_1N_0M_0$ — 74 жінки (51,4 %), $T_2N_{0-1}M_0$ — 58 (40,2 %), $T_3N_{0-1}M_0$ — 12 жінок (8,4 %).

За гістологічною будовою найчастіше виявлявся плоскоклітинний рак — 95,8 %, рідше — аденокарцинома — 2,4 % та недиференційовані форми — 1,8 % пухлин.

Тривалість життя хворих після самостійної ППТ складала: 1 рік — з $T_1N_0M_0$ прожили 48 із 49 хворих (98 ± 2 %), $T_2N_XM_0$ — 115 із 126 (92 ± 3 %), $T_3N_XM_0$ — 79 із 102 (79 ± 4 %), з $T_4N_XM_0$ — 4 із 5 (80 ± 20 %). Три роки — з $T_1N_XM_0$ прожили 44 жінки із 49 (90 ± 4 %), $T_2N_XM_0$ — 99 із 126 (80 ± 1 %), з $T_3N_XM_0$ — 56 із 102 пацієнток (56 ± 5 %), хворі із $T_4N_XM_0$ померли через 2–3 роки після ППТ. П'ятирічне виживання жінок з РШМ $T_1N_XM_0$ складало 84 ± 5 % (41 особа з 49), з $T_2N_XM_0$ — 75 ± 3 % (93 із 126), з $T_3N_XM_0$ — 48 ± 5 % (48 пацієнток із 102).

Тривалість життя після комбінованого лікування складала: 1 рік для осіб із $T_1N_0M_0$ — 73 із 74 хворих (99 ± 1 %); $T_2N_0M_0$, $T_2N_1M_0$ — 54 із 58 (93 ± 3 %); $T_3N_0M_0$, $T_3N_1M_0$ — 7 із 12 (58 ± 15 %). Три роки прожили з $T_1N_0M_0$ — 68 жінок із 74 (92 ± 3 %), $T_2N_0M_0$, $T_2N_1M_0$ — 46 із 58 (79 ± 5 %), хворих з $T_3N_0M_0$, $T_3N_1M_0$ — 5 із 12 (42 ± 15 %). П'ятирічне виживання жінок з РШМ $T_1N_0M_0$ було — 89 ± 4 % (66 жінок із 74), $T_2N_0M_0$, $T_2N_1M_0$ — 67 ± 6 % (39 із 58), з $T_3N_0M_0$, $T_3N_1M_0$ — 33 ± 14 % (4 жінки з 12).

Результати проведеного дослідження не суперечать останнім публікаціям, присвяченим лікуванню РШМ [1].

Проведений порівняльний аналіз віддалених результатів ППТ та комбінованого лікування хворих на РШМ свідчить про те, що застосування комбінованого методу збільшило 5-річну виживаність пацієнток з $T_1N_0M_0$ ($p < 0,05$), суттєво не вплинуло на тривалість життя хворих з $T_2N_0M_0$, $T_2N_1M_0$ ($p > 0,05$), а виживаність жінок з $T_3N_{x-1}M_0$ після ППТ виявилася вірогідно вищою ($p < 0,02$) порівняно з результатами комбінованого лікування.

Література

1. Пилипенко М.І., Сухіна О.М., Свиначенко А.В., // УРЖ. — 2001. — Т. IX, вип. 1. — С. 117–118.

А.Ю. Поповіч, І.І. Фефелова,
С.Ю. Єрмілова, В.Г. Теряник, С.А. Плаксін,
М.Л. Тараненко, Ю.В. Тюменцева

Донецький обласний протипухлинний центр,
Донецький державний медичний інститут
ім. М. Горького

Внутріартеріальна поліхемота променева терапія злоякісних пухлин середостіння **Intra-arterial polychemo- and radiation therapy for mediastinal malignant tumors**

На частку пухлин і кіст середостіння припадає 3–7 % усіх злоякісних пухлин і близько 3 % новоутворів, при яких виконують торакотомію. Майже однаково часто занеджують чоловіки і жінки, переважно середнього віку.

Поняття «пухлина середостіння» є збірним, оскільки включає різні в патологічному відношенні захворювання.

Пухлини нейрогенного характеру частіше трапляються в задньому середостінні, тератоми — в передньому, тимоми — у передньоверхньому. Найчастіше новоутвори уражують передне середостіння (Вагнер Е.А. та ін., 1985).

Слід відзначити, що в літературі є різні варіанти класифікацій згаданих пухлин, в основу яких покладені гістологічні, анатомічні або клінічні принципи, втім загальноприйнятої класифікації немає.

При лікуванні злоякісних пухлин середостіння внутріартеріальне введення хемопрепаратів порівняно з системним дозволяє в 10–15 разів збільшити концентрацію препарату в регіонарній артерії та в 3–4 рази — його адсорбцію тканинами інфузійної зони при одночасному зниженні концентрації препарату в периферичних органах і тканинах у 2–3 рази. Внутрішньовенне, внутріпорожнинне або внутрішньовенне введення цих препаратів у дозах, що викликають загальнотоксичні реакції, як правило, не дають бажаного ефекту.

При внутріартеріальному введенні препарату останній, насамперед, потрапляє в первинне капілярне

ложе. Повільний струм крові в капілярному руслі сприяє, ймовірно, високому ступеню абсорбції лікарської речовини клітинами й тканинами, при цьому в ураженому органі створюється її висока концентрація.

Основною відмінною рисою застосування внутріартеріальної хемотерапії раку є прагнення до максимального захисту здорових органів і тканин від цитотоксичних речовин і точніший локальний вплив на уражений орган, без істотного місцевого впливу на здорові тканини. Спостерігалось зниження мітотичної активності пухлинної тканини, дегенеративні зміни клітин і різні за характером ушкодження клітинних ядер, а також було відзначено, що пригнічення гемопоезу виражено незначно. Ці дані дозволяють тривало застосовувати внутріартеріальну хемотерапію при злоякісних пухлинах.

Основними методами регіонарної хемотерапії є: однократне внутріартеріальне введення цитотоксичних речовин за допомогою пункції або тимчасової катетеризації судини, що живить пухлину; ізолювана перфузія, що передбачає хірургічну ізоляцію ураженої ділянки тіла зі здійсненням штучного кровообігу в її межах і введенням у перфузат масивних доз протипухлинних препаратів; тривала фракційна внутріартеріальна хемотерапія, яка полягає в постійній катетеризації регіонарної артерії й періодичному введенні хемоагента з короткочасним порушенням кровообігу дистальних відділів ділянки; тривала внутріартеріальна інфузія — тривале постійне введення препарату в регіонарну артерію (впродовж декількох днів і тижнів).

Поступове введення порівняно невисоких доз препаратів протягом тривалого часу дозволяє відзначити індивідуально толерантну дозу для хворого, створює умови для застосування комбінації кількох препаратів з оцінкою ефекту в процесі лікування, а також не виключає можливості проведення декількох повторних курсів без додаткових хірургічних втручань. Утім, незважаючи на позитивні результати, такий метод спричиняє ускладнення й місцеві реакції організму, і не є основним у лікуванні злоякісних пухлин середостіння.

Застосування внутріартеріальної поліхемотерапії (ВАПХТ), у поєднанні з променевою терапією (ПТ) при лікуванні злоякісних пухлин середостіння дозволяє підвищити його ефективність.

У Донецькому обласному протипухлинному центрі (ДОПЦ) розроблені оригінальні методи селективної внутріартеріальної хемотерапії пухлин середостіння, які показали високу ефективність у поєднанні з ПТ.

До групи осіб, пролікованих із застосуванням ВАПХТ у поєднанні з ПТ, були включені хворі із центральним раком легень, злоякісними пухлинами середостіння й лімфогранулематозом (ЛГМ) із ураженням лімфовузлів середостіння.

Розроблений спосіб лікування пухлин середостіння містить 1–2 курси ВАПХТ у поєднанні з ПТ, при цьому внутріартеріальне введення забезпечується в басейні внутрішньої грудної артерії після її катетеризації через верхню надчеревну артерію.

Ми проаналізували 25 історій хвороби пацієнтів, які одержали комбіноване лікування в ДОПЦ за 2003–2006 рр.

Розподіл хворих за діагнозами виглядав таким чином: з центральним раком легень — 60 %, зі злоякісними пухлинами середостіння — 32 %, ЛГМ з ураженням середостіння — 8 %. Більшість досліджених були віком 45 років.

Усім хворим була проведена катетеризація внутрішньої грудної артерії, 1–2 курси ВАПХТ. Використовувалися препарати, які ввійшли до схеми лікування морфологічно підтверджених нозологічних одиниць. Для лікування місцево-поширеного раку легень застосовували препарати платини (цисплатин), тимом і неходжкінських лімфом — вінкристин, цисплатин, циклофосфан. Поряд із препаратами, які вводили внутріартеріально, внутрієнно вводили цитостатики (доксорубіцин, гемцитабін, дакарбазин, етопозид), оскільки їхнє внутріартеріальне введення або неможливе, або пов'язане з високим ризиком ускладнень. Проведення терапії супроводжувалося внутріартеріальним введенням лідокаїну, дексаметазону й ондасетрону внутрієнно й внутрішньо.

Після кожного курсу неoad'ювантної внутріартеріальної ПХТ оцінюють ефект рентгенологічно або при КТ грудної порожнини. Через 2–3 тижні при повній або частковій регресії пухлини проводять курс ПТ на уражені зони РОД 2,0–2,5 Гр, СОД 40 Гр. У всіх хворих відзначена клініко-рентгенологічно та при КТ органів грудної клітки, уже після першого курсу терапії, позитивна динаміка у вигляді значного зменшення пухлини середостіння, зникнення метастатичного плевриту, а також зменшення пухлини легень на 30–50 %. Далі виконували внутрієнні або ендолімфальні курси ПХТ.

Після проведеного комбінованого лікування 7 хворим із 8 зі злоякісними пухлинами середостіння радикально видалили пухлини середостіння, один із хворих відмовився від операції. Через рік у нього виявлено продовження хвороби у вигляді метастазів у головної мозок, зі стійкою стабілізацією основного процесу в середостінні.

Взагалі токсичність внутріартеріальної ПХТ можна схарактеризувати як низьку, оскільки інтенсивність побічної дії протипухлинних препаратів не перевищувала 1–2 ст.

Аналіз результатів лікування осіб зі злоякісними пухлинами середостіння підтверджує, що спосіб внутріартеріальної ПХТ у поєднанні з ПТ дозволяє значно підвищити ефективність комбінованого лікування та зумовлює проведення радикального оперативного втручання. Комбіноване лікування хворих на злоякісні медіастинальні пухлини середостіння вимагає подальшого вивчення та розробки цієї проблеми.

Розроблений у клініці метод регіонарної внутріартеріальної поліхемотерапії шляхом катетеризації внутрішньої грудної артерії через верхню надчеревну артерію може використовуватися для лікування пухлин середостіння, неоперабельного поширеного раку

легень. В 2/3 хворих удалося зберегти катетер з інтервалом 3–4 тижні та провести повторний курс ПХТ. Позитивний ефект відзначений в 75 % випадків. Найбільш виражений безпосередній позитивний результат отримано при пухлинах середостіння. Віддалені результати вивчаються.

А.В. Свиначенко, О.М. Сухіна,
А.М. Насонова, Т.П. Грищенко,
Є.Б. Радзішевська

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

**Хрономодульована конвенційна
променева терапія з модифікацією
фторурацилом і лейковорином —
новий метод неoad'ювантного
лікування місцево-задавленого раку
прямої кишки
(результати 3-річного спостереження)
Chronomodulated convention
radiotherapy with modification
using fluoruracil and leukovorin:
a new method of neoadjuvant treatment
for local rectal cancer
(3-year observation)**

Останніми роками спостерігається чітка тенденція до інтенсифікації лікування місцево-задавленого раку прямої кишки (РПК), яке полягає насамперед у одночасному використанні променевої і хемотерапії. При порівнянні передопераційного опромінення дозою 50,4 Гр протягом 5 тижнів з 5-фторурацилом (5-FU) і лейковорином (LV) або без них доведено, що саме хемопроменеве лікування має безперечні переваги за кількістю випадків переведення пухлини у резектабельну стадію і повних патоморфологічних регресій [1]. Традиційний протокол хемопроменевого лікування місцево-задавленого РПК передбачає призначення 5-FU і LV протягом перших і останніх 3–5 днів пролонгованого опромінювання [2], останнім часом у вигляді безперервних інфузій, які відрізняються від болюсного введення кращим спектром токсичності [3]. Доведено також, що тривале введення 5-FU з 22:00 до 10:00 забезпечує не лише мінімальний рівень токсичності, але й максимально виражену регресію пухлини [4]. З огляду на викладене безперечний інтерес становить проведення дослідження, в якому було б проведено оцінку ефективності і токсичності радіохемотерапії нерезектабельного РПК за умов, коли й радіаційний і цитостатичний вплив на пухлину та нормальні тканини здійснюється у хрономодульованому режимі.

Метою нашого дослідження була оптимізація неoad'ювантної терапії нерезектабельного РПК за рахунок застосування опромінювання класичними фрак-

Клінічна характеристика хворих на первинно-нерезектабельні форми раку прямої кишки

Показник		Протокол лікування	
		25 × 2 Гр + 5-FU/LV, n = 25	25 × 2 Гр, n = 47
Вік, років	медіана	62	65
	розкид	39-78	36-83
Стать	чоловіча	12	20
	жіноча	13	27
T	1	1	1
	2	3	4
	3	11	30
	4	10	12
N	0	16	35
	1	7	12
	2	2	0
Локалізація нижнього полюсу пухлини, відділ	ректосигмоїдний	2	3
	верхньоампулярний	4	5
	середньоампулярний	11	14
	нижньоампулярний	6	21
	анальний канал	2	4
Довжина пухлини	≤ 5 см	14	30
	> 5 см	9	17
Гістологічна структура			
Аденокарцинома:			
високодиференційована		3	4
помірnodиференційована		20	24
низькодиференційована		2	6
недиференційована		–	1
неуточнена		–	10
Недиференційований рак		–	2

ціями з одночасною хемотерапією фторурацилом і лейковорином та проведення обох компонентів лікування у хрономодульованому режимі.

Проаналізовано результати лікування хворих на місцево-задавлений РПК за 2003–2005 рр. Основну групу склали 25 пацієнтів, що одержували променево-терапію (ПТ) класичним фракціонуванням (РОД 1,8–2,1 Гр 5 разів на тиждень, СОД 50 Гр) з хеморадіомодифікацією 12-годинною інфузією 5-FU 450 мг/м² і LV 20 мг/м², перед 1–5-м і 21–25-м сеансами опромінення. Обидва компоненти лікування використовували у хрономодульованому режимі, який передбачав інфузію 5-FU/LV з 16:00 до 04:00, а призначення сеансу опромінювання на 10:00, тобто через 6 годин після її завершення. Контрольну групу склали 47 пацієнтів, які одержували ПТ у класичному режимі (РОД 1,8–2,1 Гр 5 разів на тиждень, СОД 50 Гр) без хеморадіомодифікації і урахування часу доби.

Отримані дані статистично обробляли методами непараметричної статистики та аналізу таблиць виживаності за Капланом–Майєром.

Клінічну характеристику пацієнтів основної і контрольної груп наведено в табл. 1. Її аналіз, проведений за допомогою методів описової статистики, аналізу таблиць та непараметричних критеріїв для порівняння непов'язаних вибірок свідчить про однорідність груп за віком, статтю, стадією захворювання і гістологічним варіантом пухлини, що дає можливість для коректного порівняння.

Дані про безпосередню відповідь пухлини на проведене лікування наведено на рис. 1. В основній групі зафіксовано у 6 разів більшу частоту повних клінічних регресій — у 6 (24 %) випадках проти 2 (4,2 %). Втім ця перевага дещо нівелювалася нижчими показниками часткової регресії. Кількість випадків недостатньо ефективного лікування (стабілізація або прогресування) в основній групі була приблизно однаковою з контролем. Статистично вірогідної різниці за ступенем резорбції пухлини не отримано.

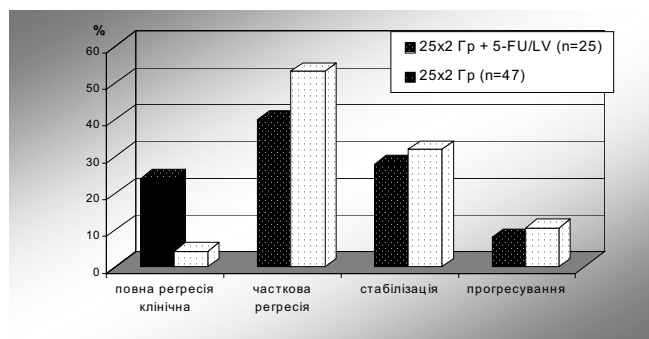


Рис. 1. Динаміка пухлини у хворих на нерезектабельний РПК залежно від методу неoad'ювантного лікування

Важливим показником успішності передопераційного променевого лікування РПК є переведення пухлини в резектабельну стадію. В результаті оцінки резектабельності новоутвору, яку проводили при конт-

рольному обстеженні через 4–6 тижнів після завершення ПТ, отримано такі дані. Пухлина визнана переведеною в резектабельну стадію у 20 (80 %) пацієнтів основної проти 28 (59,6 %) контрольної групи, відповідно у 5 (20 %) проти 19 (40,4 %) новоутвір залишився нерезектабельним. Попри досить значну різницю за цим показником статистичної вірогідності не виявлено.

Різниця у частоті радикального видалення пухлини між хворими основної і групи контролю була несуттєвою: 14 (56 %) проти 23 (48,9 %) випадків. Втім застосування хрономодульованої радіотерапії призводило до збільшення відсотка органозберігальних оперативних втручань. Так, сумарна кількість передніх і черевно-анальних резекцій прямої кишки серед всіх радикальних операцій становила в основній групі 9 (64,3 %) проти 7 (30,4 %) у контролі. Різниця у кількості операцій із збереженням заднього проходу є статистично вірогідною ($p = 0,05$).

Результати оцінки ефективності лікування свідчать про те, що застосування радіохемотерапії у хрономодульованому режимі сприяло помітному поліпшенню показників загальної виживаності, безрецидивного періоду і менш значному подовженню терміну до розвитку віддалених метастазів. У табл. 2 подано описові статистики кожного з вищезазначених показників, які характеризують їх центральну тенденцію та розкид. З наведених даних видно, що різниця між групами за загальною і безрецидивною виживаністю майже досягла вірогідних значень, тоді як на термін розвитку віддалених метастазів метод лікування практично не впливав.

Таблиця 2

Показники ефективності лікування
нерезектабельного раку прямої кишки

Протокол лікування	Медіана	Середнє	Стандартне відхилення	P
Загальна виживаність, міс.				
25 × 2 Гр + 5-FU/LV (n = 25)	26	33,5	28,8	0,053
25 × 2 Гр (n = 47)	20	24,1	20,9	
Безрецидивна виживаність, міс.				
25 × 2 Гр + 5-FU/LV (n = 25)	22,5	27,8	27,1	0,069
25 × 2 Гр (n = 47)	12	19	21,9	
Безметастатична виживаність, міс.				
25 × 2 Гр + 5-FU/LV (n = 25)	20	27,5	27,8	0,195
25 × 2 Гр (n = 47)	16	21,4	22	

Більш наочно цю тенденцію можна оцінити на графіку виживаності за Капланом–Майєром (рис. 2), на якому криві загальної та безрецидивної виживаності хворих основної групи розташовані очевидно вище, ніж відповідна крива контрольної групи, а для безметастатичної виживаності такої різниці майже не помітно.

Локальне прогресування захворювання настало в 9 (36 %) хворих основної групи проти 34 (72,3 %) контрольної, при цьому більше 2/3 місцевих рецидивів в обох групах розвивалося протягом перших 2 років спостереження. Статистично вірогідної різниці за частотою рецидивів отримано не було, хоч тенденція до зменшення відсотка хворих із втратою локального контролю в групі хрономодульованої радіохемотерапії є цілком очевидною.

Метастази за межами таза протягом періоду спостереження розвинулися з такою частотою: в основній групі у 11 (44 %), в контрольній — у 24 (51,1 %) хворих. Незалежно від методу лікування була характерною поява метастазів переважно протягом перших 2 років після його завершення — в кожній групі понад 3/4 всіх випадків метастатичних уражень. Найхарактернішою для метастазів була печінкова і поліфокальна локалізація (печінка і лімфовузли черевної порожнини, печінка і легені та ін.).

Відомості про кількість і причини летальних випадків наведені в табл. 3.

При аналізі токсичності лікування встановлено, що застосування хрономодульованої радіохемотерапії супроводжувалося зменшенням реакцій III–IV ст. для ректиту — 4 (16 %) проти 18 (38,3 %) і епідер-

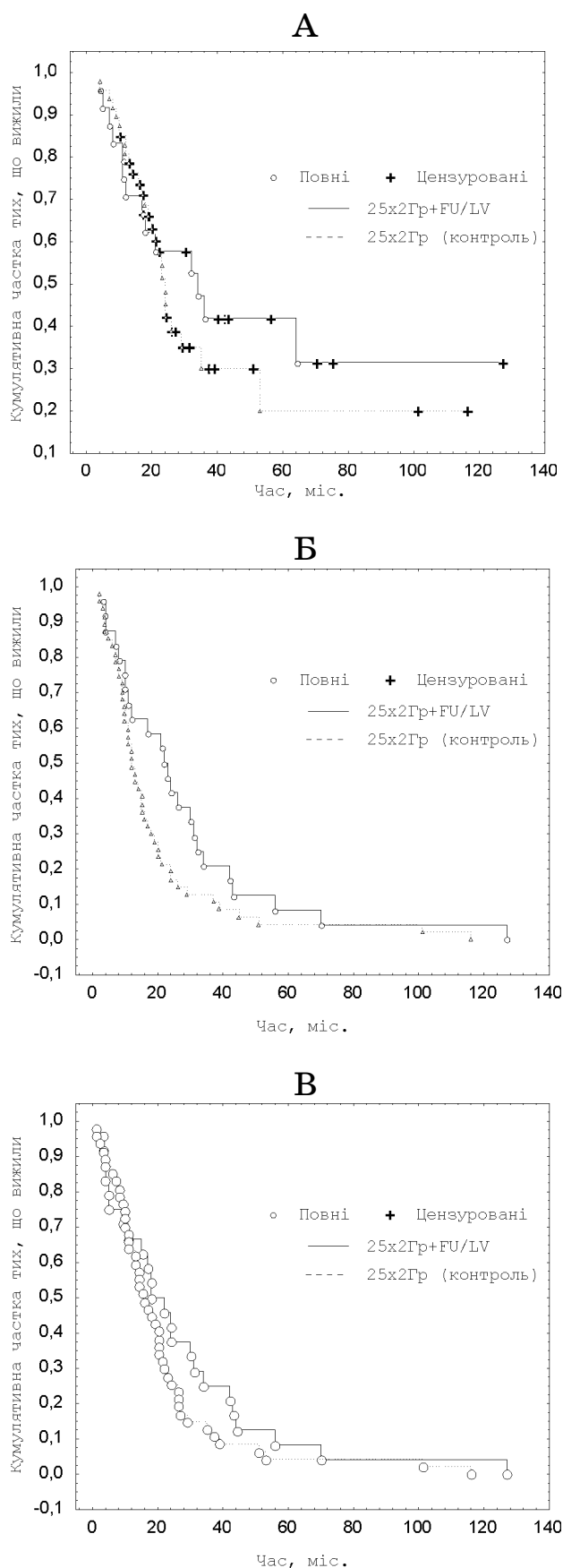


Рис. 2. Виживаність за Капланом–Майєром хворих на нерезектабельні форми РПК: А — загальна, Б — безрецидивна, В — безметастатична

Причини летальності хворих на первинно-нерезектабельні форми раку прямої кишки

Причина летальності	Протокол лікування			
	25 × 2 Гр + 5-FU/LV (n = 25)		25 × 2 Гр, (n = 47)	
	абс.	%	абс.	%
Місцеве прогресування	1	4	8	17
Віддалені метастази	8	32	3	6,4
Місцеве прогресування та віддалені метастази	3	12	18	38,3
Ускладнення лікування	2	8	-	-
Разом	14	56	29	61,7

міту — 6 (8 %) проти 17 (23,4 %). Навпаки, дещо зростала частість загальних реакцій — 28 % проти 14,9 %. Кількість випадків гематологічної і сечової токсичності була приблизно однаковою. Статистично вірогідної різниці для будь-якого показника токсичності не виявлено.

Таким чином, на хрономодульовану радіохемотерапію класичним фракціонуванням до СОД 50 Гр з хемомодифікацією 5-FU/LV перед 1–5-м і 20–25-м сеансом можуть бути покладені певні сподівання як на спосіб підвищення безрецидивної і загальної виживаності хворих на місцево-задавленій РПК. Застосування хрономодульованої радіотерапії дозволяє вірогідно збільшити відсоток сфінктерозберігальних оперативних втручань ($p = 0,05$), хрономодульована радіохемотерапія нерезектабельного РПК не призводить до зростання кількості побічних ефектів лікування до неприйнятно високих ступенів.

Література

1. Minsky B.D., Cohen A.M., Kemeny N. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1992. — Vol. 10. — P. 79–84.
2. Krook J.E., Moertel C.G. // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 324. — P. 709–715.
3. O'Connell M., Martenson J., Wieand H. et al. // *Ibid.* — 1994. — Vol. 331. — P. 502–507.
4. Levi F., Soussan A., Adam R. et al. // *J. Infus. Chemother.* — 1995. — Vol. 5, № 1. — P. 153–158.

Н.Г. Семікоз, А.В. Пономарьова,
Н.Ю. Лісовська, В.В. Комендант,
Т.В. Карпушина, І.В. Соломахіна,
Л.А. Башеєва

Донецький державний медичний університет
ім. М. Горького,

Донецький обласний протипухлинний центр
**Лікування первинно задавлених форм
раку шийки матки**

**Treatment of primarily advanced form
of uterine cervix cancer**

Розробка раціональних підходів до терапії хворих на рак шийки матки (РШМ), однієї з найпоширеніших пухлин у жінок, залишається складною проблемою сучасної онкології [1].

За даними Українського канцер-реєстру, захворюваність на РШМ в Україні зросла за останній рік з 18,8 до 19,1 на 100 тис. жителів. При цьому за регіонами лідирують південні — Одеська, Миколаївська, Херсонська області. Поряд із цим, показник смертності від раку зменшився на 0,3 (з 9,6 до 9,3 на 100 тис. жителів) [2, 3].

Нині етіологія і патогенез захворювання вивчені частково, втім немає єдиного й однозначного розв'язання проблеми РШМ.

Дискусія з питань методів лікування даної патології триває. Більшість онкологічних клінік нині застосовують комбіновані методи.

Оскільки основними з них є хірургічний і променевий, роль хемотерапії (ХТ) при даній локалізації раку ще не дуже вивчена. Її застосовують у хворих із метастазами в тазові і періаортальні лімфатичні вузли, що мають малі шанси на вилікування стандартними методами. Крім того, ХТ може відігравати роль сенсibilізатора при використанні в комбінації з променевою терапією (ПТ) [4].

Вибір методу лікування РШМ, в першу чергу, залежить від стадії захворювання. Хоча, на думку спеціалістів, переваг у комбінованого методу, безперечно, більше, особливо у випадках задавлених стадій захворювання (РШМ Т2В-Т4).

У зв'язку зі збільшенням кількості пацієнток з неоперабельним РШМ розробляються нові методики променевого і хемопроменевого лікування (ХПЛ). При цьому, як свідчать дослідження, при застосуванні ХПЛ можливо досягти більш вираженого лікувального ефекту. Методики ХПЛ вдосконалюються з появою нових цитостатичних препаратів і нового обладнання для проведення комбінованої ПТ. Радіоактивна і цитостатична дія взаємодоповнюються і підвищують ефективність лікування.

Розробка раціональних методик опромінювання в комбінації з цитостатичною терапією є одним із перспективних напрямків сучасної онкології [5].

Метою нашого дослідження стало вдосконалення методики ХПТ хворих із первинно-неоперабельним РШМ з наявністю розпаду пухлини. Пацієнтам зі стадією ІІв, наявністю розпаду пухлини, спочатку проводять 2 курси хемотерапії, антибактері-

альної терапії, а потім курс поєднаного променевого лікування.

Ми вивчали 2 групи пацієнток з діагнозом: РШМ Шв ст., з розпадом пухлини, які пройшли курс лікування в ДОПЦ. До першої групи ввійшли 74 жінки, які одержали поєднану ПТ (ППТ) у 2005 р. До другої — 69 пацієнток, яким проводили ХПЛ у 2006 р. (2 курси хемотерапії з подальшою ППТ). Вік пацієнток становив 25–76 років (середній вік $50,0 \pm 0,5$ р.).

При госпіталізації у жінок обох дослідних груп відзначені явища кровотечі зі статевих шляхів різного ступеня, розпад пухлини шийки матки з некротичним виділенням. Діагноз верифікований морфологічно.

Проведення ППТ пацієнткам першої і другої груп проводили за ідентичними стандартами, із застосуванням симптоматичної супровідної терапії, в тому числі протизапальної, з профілактичними заходами променевих ускладнень.

Жінкам з першої дослідної групи проводили ППТ за два етапи. Дистанційне опромінення на апараті «Тератрон» (РОД — 2,5 Гр, до СОД — 50 Гр, за два етапи) і внутріпорожнинне опромінення на апараті АГАТ-ВУ (РОД — 10 Гр, до СОД — 50 Гр). На першому етапі СОД — 30 Гр дистанційної ПТ і до СОД — 20 Гр внутріпорожнинного опромінення з подальшим підведенням зазначених сумарних доз через 3 тижні.

Лікування пацієнток другої дослідної групи почалося з проведення двох курсів ПХТ за схемою:

цисплатин — 75 мг/м² в/в краплинно з гідратацією у перший день;

фторурацил — 500 мг/м² ендолімфатично з 1-го по 5-й день.

Пацієнткам також проводили антибіотикотерапію ендолімфатично, частіше використовували цефазолін або цефтріаксон по 1 г протягом п'яти днів, паралельно з першим курсом хемотерапії.

Інтервал між курсами ПХТ складав 3 тижні.

Після проведеної хемотерапії та антибактеріальної терапії у 83 % хворих досягнуто ефекту зменшення розмірів пухлини, зникнення явищ некрозу, що дозволяло поліпшити умови для подальшого проведення ПТ.

Через 3 тижні після хемотерапії пацієнтки одержували комбіновану ПТ за два етапи.

При огляді пацієнток першої групи після проведення етапу ПТ явище розпаду пухлини дещо зберігалось у 12 %; було досягнуто ефекту зменшення пухлини у 89 % випадків. При цьому у другій дослідній групі ефекту зменшення розмірів пухлини і зникнення некрозу досягли після проведення хемотерапії й антибактеріальної терапії. А після першого етапу ППТ відзначена регресія пухлини в усій групі хворих з повною відсутністю некротичного компонента.

При огляді після закінчення лікування першої групи у 16,3 % хворих відзначена лише часткова регре-

сія пухлини. При цьому досвід спостереження підтверджує необхідність подальшого проведення в даній групі хворих 2–3 курсів хемотерапії.

Після ППТ явища променевого епітеліту в обох групах були приблизно однаковими, проте у другій групі пацієнток таке ускладнення менш виражене і відновний період значно коротший, ніж у пацієнток першої.

При наступному огляді через 2–4 міс. у першій групі в 32 % випадків зберігаються явища променевого епітеліту. Часто виникала необхідність проведення яких-небудь додаткових лікувальних заходів для купірування даного ускладнення. Тоді як у другій групі такої терапії потребували лише 7% хворих.

Таким чином, в результаті проведених досліджень встановлено, що застосування хемотерапії з антибактеріальною перед проведенням ППТ у хворих з первинно-неоперабельним РШМ сприяє поліпшенню безпосередніх результатів лікування, а також знижує кількість постпроменевих ускладнень, що підвищує якість і тривалість життя пацієнток. При цьому збільшено число регресії пухлини в процесі променевого лікування і після нього на 16 %. Число променевих епітелітів при даній методиці лікування на 25 % менше, ніж при звичайному проведенні поєднаної променевої терапії.

Робота і набір пацієнтів, подальше спостереження за хворими тривають.

Безперечним залишається факт, що поєднання двох прогресивних методів дозволить досягти найкращих успіхів при лікуванні неоперабельних хворих на РШМ.

Література

1. Павлов А.С., Костроміна К.Н. *Рак шийки матки (лучевая терапия)*. — М.: Медицина. — 1983. — С.32.
2. Купрієнко М.В., Семікоз Н.Г., Шлопов В.Г. *Рак шийки матки: вирішення проблем радикального лікування і збереження якості життя хворих*. — Донецьк: Каштан. — 2005. — С.8–9.
3. Степула В.В., Лук'янчук О.В., Рибін А.І. // *Одеськ. мед. журн.* — 2006. — №3. — С.83–86.
4. *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой.* — *Практ. мед.* — М., 2005. — С. 289.
5. *Застосування хіміопроменевої терапії в лікуванні розповсюджених форм раку шийки матки / О.М. Сухіна, О.А. Немальцова, В.П. Старенький, О.В. Панов // Променева діагностика, променева терапія.* — 2005. — Т.4. — С. 66–69.

¹Н.Г. Семікоз, ²О.Ю. Столярова,
¹Н.Г. Куква, ¹М.Л. Тараненко,
¹Д.І. Тригубчак

¹Донецький державний медичний університет
ім. М. Горького,

²НДІ онкології АМН України, Київ

Лікування і методи профілактики пізніх променевих ускладнень, які виникають у суміжних з маткою органах

Treatment and methods of prevention of late radiation complications developing in the organs adjacent to uterus

Променеві ушкодження прямої кишки, сечового міхура і піхви складають основу пізньої променевої патології у хворих на рак тіла та шийки матки і великою мірою визначають якість життя вилікованих від пухлини пацієнтів [1, 2]. Частота пізніх променевих ускладнень (ППУ) у суміжних з маткою органах, за даними різних авторів, становить приблизно 5–15 %, досягаючи в деяких лікувальних закладах 45–60 %. Великий розмах наведених показників пов'язаний, насамперед, із відсутністю єдиних критеріїв оцінки ступеня тяжкості променевих ушкоджень, а також прогнозування їх виникнення [3, 4].

Дослідженнями, проведеними раніше в умовах Донецького протипухлинного центру [3], було встановлено, що ризик розвитку ППУ найкраще прогнозувати, зважаючи на рівні TGF-beta₁ і TNF-alfa, визначені відразу після завершення курсу променевої терапії (ПТ).

Для підтвердження висловленої концепції оцінювали ефективність запропонованих профілактичних схем терапії у пацієток, які перебували на лікуванні з приводу раку тіла та шийки матки і мали, на підставі даних про рівні TGF-beta₁ і TNF-alfa, високий ризик розвитку ППУ. У дослідження включені 87 хворих на рак тіла та шийки матки, у яких після закінчення курсу ПТ були визначені згадані цитокіни. Крім цього, була досліджена група пацієнтів (n = 84), у яких визначали частоту розвитку ППУ, що виникали в суміжних з маткою органах, а також група здорових жінок (n = 37), величини показників цитокінів яких служили нормою. Дослідна група і група порівняння були ідентичними за основними параметрами (вік, стадія захворювання, морфологічна структура пухлини, план лікування тощо). Як правило, лікування проводилось у за давних випадках, при наявності інфільтрації навколишніх тканин або в ранніх стадіях захворювання, при абсолютних протипоказаннях або відмові хворих від хірургічного втручання. У зв'язку з цим до обох груп, головним чином, увійшли хворі з II–IV стадіями (при раку тіла матки — T2N0M0–T4N0–1M0, при раку шийки матки — T2bN0M0–

T4bN1M0).

Ризик розвитку ППУ визначався на підставі даних, одержаних раніше із рівняння:

ПУПТ — $-0,187 + 0,019X_1 + 0,006X_2$, де

ПУПТ — пізні ускладнення ПТ;

-0,187 — постійна регресія;

0,019 і 0,006 — коефіцієнти множинної регресії;

X₁ — концентрація TGF-beta₁ після ПТ, пг/мл;

X₂ — концентрація TNF-alfa після ПТ, пг/мл.

Середні значення досліджуваних після ПТ цитокінів не мали статистично значущих відмінностей ($P > 0,05$) в обох групах жінок з раком тіла та шийки матки і, разом з тим, значно перевищували ($P < 0,05$) аналогічні показники у здорових осіб (табл. 1).

Таблиця 1

Концентрації TNF-alfa і TGF-beta₁ у хворих на рак тіла та шийки матки після закінчення курсу ПТ

Група дослідження	Концентрація (M ± m) в сироватці крові	
	TNF-alfa, пг/мл	TGF-beta ₁ , пг/мл
Перша: хворі (n = 87) на рак тіла та шийки матки, обстежені після закінчення курсу ПТ з метою визначити групи високого ризику розвитку ППУ	27,2 ± 3,6	25,1 ± 3,3
Третя: здорові жінки (n = 37)	1,9 ± 0,8	10,3 ± 1,5

Виходячи з одержаних результатів і використовуючи розроблене рівняння у дослідній групі, була відібрана 21 пацієтка (24,1%) з високим ризиком розвитку пізніх променевих ускладнень (середній вік 50,4 ± 0,4).

Дана група характеризувалася вірогідно більш високими ($P < 0,05$) значеннями вищезазначених цитокінів (табл. 2), як у порівнянні з рештою обстежених (n = 66), так і здоровими жінками.

Таблиця 2

Концентрації TNF-alfa і TGF-beta₁, визначені після ПТ, у жінок з високим і низьким ризиком розвитку пізніх ускладнень

Група дослідження	Концентрація (M ± m) в сироватці крові	
	TNF-alfa, пг/мл	TGF-beta ₁ , пг/мл
Перша: хворі на рак тіла або шийки матки з високим ризиком розвитку ППУ (n = 21)	56,3 ± 9,6	58,1 ± 10,2
Друга: хворі на рак тіла або шийки матки з низьким ризиком розвитку ППУ (n = 66)	18,1 ± 2,5	14,7 ± 0,6
Третя: здорові жінки (n = 37)	1,9 ± 0,8	10,3 ± 1,5

Хворим, які увійшли до групи з високим ризиком розвитку ППУ, були призначені лікувально-профілактичні заходи.

Використовувався комбінований вітамінний препарат аевіт (вітаміни А і Е) по 1 капсулі 1 раз на день

трьома курсами по 1 місяцю з перервами тривалістю 1 місяць. Доза тренталу протягом перших 2–3 тижнів після закінчення курсу поєднаної ПТ складала 800 мг на добу, а впродовж наступних 3 місяців — 300 мг. При наявності значно збільшених рівнів TNF-alfa використовувався пентоксифілін і рофіка (рофекоксиб) або целебрекс (специфічний інгібітор ЦОГ-2). Пентоксифілін призначався по 100–200 мг тричі на добу після їжи, залежно від індивідуальної переносності протягом 7–14 днів. Рофіку (25 мг) або целебрекс (200 мг) пацієнти приймали один раз на день курсами по 7–14 днів з подальшим аналізом рівня цитокинів (при нормальних показниках коагулограми).

Усіх обстежених жінок спостерігали впродовж 2 років. Як контроль були використані результати обстеження, а також дані про реєстрацію ППУ у 94 пацієнток на рак тіла та шийки матки.

У зазначений період ППУ у вигляді циститів, ректитів, вагінітів та їх поєднань були зареєстровані у 3 (14,3 ± 7,8 %) з 21 хворої з високим ризиком і в 5 (7,6 ± 3,3 %) з 66 осіб, що мали низький ризик розвитку пізніх ускладнень. Статистично значущих відмінностей у частоті формування ППУ у вищезазначених 2 групах встановлено не було ($P > 0,05$).

Узагалі аналіз показав, що пізні променеві ускладнення при раку тіла та шийки матки були зареєстровані у групі 87 жінок лише у 8 випадках (9,2 ± 3,1 %), що було значно рідше ($P < 0,01$), ніж у групі осіб, які склали контрольну групу ($n = 94$) і не одержували запропонованих лікувально-профілактичних заходів (26,6 ± 4,6 %).

Отже, застосування комплексу препаратів, які включали аевіт, трентал, пентоксифілін, рофіку або целебрекс, в осіб з високим ризиком розвитку ППУ, які виникали в суміжних з маткою органах, дозволяє значно (в 2,9 разу) знизити їх кількість. Одержані дані свідчать про доцільність відбору серед пацієнток, які одержували ПТ, груп осіб із підвищеним ризиком розвитку ППУ та проведення їм лікувально-профілактичних курсів вищезазначених лікарських заходів.

Література

1. Мар'яна Л.А., Чехонадский В.Н., Кравец О.А. и соавт. // *Вопр. онкол.* — 2004. — №1. — С. 55–60.
2. Семікоз Н.Г., Шлопов В.Г. *Лучевой патоморфоз органов и тканей малого таза при лечении рака тела и шейки матки.* — Донецк, 2000. — 152 с.
3. Столярова О.Ю. // *Медико-соціальні проблеми сім'ї.* — 2004. — №4. — С. 61–66.
4. Cheng J.C., Peng L.C., Chen Y.H. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2003. — №4. — P.1010–1018.
5. Okuda T., Itho Y., Ikeda M. // *Jpn. J. Clin. Oncol.* — 2004. — №3. — P. 142–148.

Н.Г. Семікоз, М.Л. Тараненко, Н.Г. Куква, В.П. Фефелова

Донецький обласний протипухлинний центр

Метастатичне ураження печінки: варіанти комбінованого лікування **Metastatic liver involvement: variants of combination treatment**

Променева терапія (ПТ) є одним з ефективних методів лікування, які дозволяють поліпшити якість життя хворих з метастатичними ураженнями печінки за рахунок зменшення ступеня вираженості симптомів [1]. Сьогодні дистанційна ПТ — це найбільш доступний і простий в технічному плані метод, який навіть при множинних метастазах у печінку дозволяє одержати певний позитивний ефект, а саме — зменшення ступеня вираженості симптомів та збільшення тривалості життя хворих.

Досі немає однаковості в оцінці стандартів лікування метастатичних уражень печінки та доцільності використання ПТ.

Найпоширенішим методом лікування метастазів у печінку є хемотерапія (ХТ), яка дозволяє домогтися суб'єктивного ефекту у 10–14 % хворих, а середня тривалість життя при цьому складає 7–9 міс. До недоліків методу можна віднести його відносно високу вартість, погану переносність хворими і низьку ефективність.

Широкому використанню дистанційної ПТ у лікуванні метастазів пухлини в печінку перешкоджає побоювання лікарів викликати променеве ушкодження печінки.

Так, ряд дослідників вказують на появу гепатиту при опроміненні печінки в дозі 40 Гр у 3 з 4 хворих [2]. Багато лікарів загальної практики і навіть багато онкологів вважають пацієнтів із вторинним пухлинним ураженням печінки первинно інкурабельними і проводять їм тільки симптоматичну терапію. Інші ж повідомляють про успішне застосування ПТ у хворих із метастазами пухлини в печінку. Наприклад, було повідомлення про лікування метастазів у печінку з урахуванням патогенетичних основ променевого ушкодження. Дистанційне опромінення застосовували у поєднанні з антикоагулянтам (варфарин) [3]. При такому варіанті автори не спостерігали розвитку променевих гепатитів при сумарних дозах тотального опромінення від 30 до 50 Гр.

Найчастіше причиною метастазів у печінку є новоутвори шлунково-кишкового тракту, пухлини грудної залози, легені. За гістологічною структурою характерні аденокарциноми різного ступеня зрілості.

Вторинним ураженням печінки властиві множинні метастатичні вузли і, як наслідок, залучення в пухлинний процес значного об'єму печінкової паренхіми.

Повідомлялося, що при солітарних метастазах опромінюють усю печінку в дозі 30,0–30,4 Гр за 15–19 фракцій і додатково — в дозі 20 Гр прицільно уражену ділянку. При множинних осередках ураження

сумарна доза на всю печінку складає 21–37 Гр за 7–15 фракцій. В результаті проведення ПТ за такою методикою у 55 % хворих було досягнуто зменшення болю, у 49 % — нудоти, у 45 % — зниження підвищеної температури тіла, у 33 % — зменшення асцити, поліпшення апетиту відзначили 28 %, а у 27 % зменшилися прояви жовтяниці. При цьому в жодного хворого лікування не ускладнилося розвитком променевого гепатиту.

Майже всі автори опромінювали печінку за допомогою мегавольтних установок, застосовуючи два зустрічних передньозадніх або косих поля. Дослідники підкреслюють необхідність обмеження променевого навантаження на нирки і кишечник. Серед проаналізованих робіт тільки окремі автори змінювали методику залежно від поширення ураження, опромінюючи після тотального опромінення печінки додатково патологічний осередок в дозі 20–30 Гр. Решта дослідників протягом усього курсу дистанційної ПТ в зону опромінення включали всю печінку. Поля опромінення обирали на підставі результатів сцинтиграфічного і рентгенологічного досліджень печінки.

На думку авторів, одержані результати вказують на принципову можливість вилікування метастазів пухлин у печінку.

Метою нашого дослідження стали розробка і впровадження в клінічну практику програми комплексного лікування хворих із метастатичним ураженням печінки та вивчення безпосередніх і віддалених результатів цього лікування.

У клініці проліковано 42 хворих на рак різних локалізацій. Усі пацієнти до ПТ пройшли 2–3 курси поліхемотерапії, однак мали яскраво виражену клінічну симптоматику ураження печінки, а також відхилення рівня біохемічних показників від норми.

Променеву терапію проводили в режимі суперфракціонування дози: 2 рази на день з РОД 1 Гр, через 4 години. Сеанс ПТ проводили за такою схемою: вранці з переднього поля опромінювали зону печінки в дозі 0,1 Гр, потім після 3-хвилинної перерви з того ж переднього поля опромінювали печінку в дозі 0,4 Гр. Через 4 год. — з заднього поля у дозі 0,1 Гр, потім після 3-хвилинної перерви — 0,4 Гр на зону печінки з заднього поля і 0,5 Гр з переднього. Опромінювання проводили до СОД 30 Гр. Поля опромінення обирались після топографічної підготовки хворого на підставі даних рентгенологічного та ультразвукового досліджень.

Вже до середини курсу в 14 (36,7 %) хворих зникли больові відчуття, покращився загальний стан, у 28 (81,9 %) до кінця курсу ПТ намітилася тенденція до нормалізації рівня біохемічних показників.

У жодного обстеженого ми не зареєстрували проявів променивих реакцій та ускладнень у вигляді променивих гепатитів, ушкоджень органів шлунково-кишкового тракту, які потрапляють до зони опромінення.

У 18,9 % хворих ми спостерігали загальні променеві реакції організму у вигляді лейкопенії та анемії, які купірувалися проведенням гемостимулювальної

терапії і не вимагали переривання курсу ПТ. Також здійснювали гепатопротекторну терапію: ліволін, есенціале, корсил, гептрал.

Середня тривалість життя досліджених склала близько 7–9 міс. після закінчення курсу ПТ на зону печінки. Слід відзначити, що причиною смерті 18,9 % хворих стало не метастатичне ураження печінки і, як наслідок, печінкова недостатність, а генералізація первинного пухлинного процесу і метастази в легені та головний мозок.

Отже, майже у 82 % хворих з метастатичними ураженнями печінки ПТ дозволила одержати виражений симптоматичний ефект, включаючи навіть корекцію рівня біохемічних показників.

При опромінюванні зони печінки за запропонованою методикою практично не спостерігається променивих реакцій та ускладнень, пов'язаних з радіаційним ураженням печінки.

Променеве лікування може бути використано навіть при порушеній функції печінки, тобто, коли хемотерапія протипоказана.

Дистанційна ПТ — найбільш простий і доступний метод лікування метастатичного ураження печінки, оскільки є найбільш економічно вигідним лікуванням, порівняно з хемотерапією.

Література

1. Щербенко О.И. // *Мед. радиол.* — 1986. — №1. — С. 53–58.
2. Ingold G.A., Rebol G.B., Kaplan N.S. et al. — *Amer. Roentgenol.* — 1965. — Vol. 93. — P. 200–208.
3. Lightdale C.G., Wasser G., Coleman M. et al. — *Cancer (Philad.)*. — 1979. — Vol. 43. — P. 174–181.

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

*ДУ «Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України», Харків*

Супровідна терапія як спосіб запобігання розвитку ендогенної інтоксикації у хворих з місцевопоширеними формами раку грудної залози у процесі променевої терапії **Accompanying therapy as a method of prevention of endogenic intoxication in patients with local forms of breast cancer during radiation therapy**

Розвиток ендогенної інтоксикації у онкологічних хворих може значно впливати на ефективність протипухлинного лікування. У процесі розвитку злоякісного новоутвору в онконосія досить часто спостерігається певний рівень ендогенної токсемії, пов'язаний із життєдіяльністю злоякісної пухлини. При проведенні традиційного протипухлинного лікування — променевої терапії (ПТ) та хемотерапії (ХТ) — ці токсичні прояви посилюються, що може призвести до переривання курсів комплексної протипухлинної терапії [1].

Синдром ендогенної інтоксикації складається з низки метаболічних порушень. Важливе значення має накопичення у крові так званих «середньомолекулярних пептидів», що викликають порушення мікроциркуляції, пригнічення процесів тканинного дихання, мембранні порушення, зокрема в клітинах кровотворної системи. Тому рівень середніх молекул у крові вважають важливим та інформативним показником, який відображає ступінь тяжкості ендотоксемії [2].

Чимало вносять у розвиток останньої також високотоксичні продукти перекисного окиснення ліпідів, які є і можуть не тільки руйнувати клітини, але й викликати внутріклітинні порушення. Показано, що активність процесів пероксидації в онкологічних хворих зростає відповідно до часу розвитку пухлини, її розмірів та гістотипу, а також під впливом ПТ і ХТ [3].

У загальній картині ендогенної інтоксикації певну роль відіграють також циркулюючі імунні комплекси (ЦІК). Їх створення пов'язане з імунною відповіддю, тобто з реакцією антиген—антитіло *in vivo* [4]. Виникнення в організмі нових антигенних факторів, як екзо-, так і ендогенного походження, викликає зростання рівня ЦІК. Ці імунні сполуки циркулюють не тільки у кровоносному руслі, їх надлишок здатний відкладатися у тканинах, де вони починають реагувати з гуморальними й клітинними елементами, що викликає біохімічні та морфологічні зміни з гідролізом і руйнуванням життєво важливих структур клітин і тканин [4]. Ці явища також посилюють токсемію.

У багатьох працях було показано зростання названих токсичних факторів у онкологічних хворих у процесі ПТ і ХТ [5, 6]. Ці токсичні прояви, безперечно, потребують застосування детоксикаційної супровідної терапії. Як супровідні детоксикаційні засоби пробували застосовувати сорбенти, антиоксиданти різного походження, антигістамінні препарати та інші [1, 7]. Іноді для детоксикації в онкологічних хворих застосовують досить складні медичні технології, наприклад, екстракорпоральну гемосорбцію, форсований діурез, внутрішнє або ж абдомінальне введення препаратів і тому подібне [1, 7, 8]. Крім того, усі детоксикаційні заходи спрямовані на боротьбу з уже розвиненою ендотоксемією, зокрема метаболічного походження.

На нашу думку, для онкологічних хворих у процесі променевої і хемотерапії найдоцільнішим було б використання засобів, здатних купірувати розвиток порушень метаболізму на ранніх стадіях. До таких можна віднести засоби природного походження, які містять природні антиоксиданти й інші біологічно активні речовини.

Виходячи з викладеного, як мету роботи ми визначили вивчення ефективності комплексу природних антиоксидантних препаратів «Біполан» та «Каринат» як супровідної терапії для запобігання розвитку ендогенної інтоксикації у процесі комбінованого лікування з променевим компонентом хворих із місцево-поширеним раком грудної залози (РГЗ) ІА—ІІБ стадії.

Обстежено 42 жінки віком 35—65 років, хворих на РГЗ ІА—ІІБ стадії, Т1 N1 M0—Т2N0M0—Т2N1M0—Т3N0M0, а також 25 здорових жінок-донорів відповідного віку.

Локалізацію процесу та його поширеність уточнювали методами ультразвукової діагностики та маммографії. Діагноз було верифіковано морфологічними методами.

Опромінювання проводили на гамма-терапевтичному апараті РОКУС-АМ. Хворі отримували опромінювання у передопераційному періоді (СОД — 25 Гр на грудну залозу та 20 Гр на пахвову зону). Операцію проводили через 1—2 доби після останнього сеансу ПТ. У післяопераційному періоді опромінювали стерильну та підключичну ділянки класичним фракціонуванням (2,0 Гр × 5) до СОД 40 Гр.

У процесі лікування хворих було розподілено на дві групи: у 1-й (30 осіб) пацієнтки отримували тільки курс ПТ, у 2-й (10 хворих) — водночас із цим — супровідну терапію з біоактивними природними сполуками «Біполан» та «Каринат». Ці біоактивні харчові добавки призначали з початком ПТ протягом усього її курсу за такою схемою: біполан — по 5 г 3 рази на день, а каринат — по 1 капсулі 2 рази на день під час їжі.

Сукупне застосування обох добавок зумовлене тим, що їм властиві як однакові, так і деякі різні властивості. Біполан — антиоксидант прямої дії, який виробляють із морських гідробіонтів (мідій) Чорноморського басейну. Біодобавка має високий вміст нативних біологічно активних речовин, серед яких гліколіпептиди, гліконуклеопептиди, біоглікани, аміносахари, ди- та моносахари, інсуліноподібні речовини, амінокислоти, таурин, вітаміни А, Є, РР, групи В, провітаміни, збалансований комплекс макро- та мікроелементів. Каринат містить порошок часнику та аскорбінову кислоту, бета-каротин і альфа-токоферол, які, як відомо, знижують згортання крові, підтримують її оптимальні реологічні властивості. До того ж, ця добавка має виражені імуномодулюючі властивості. Обидва препарати нешкідливі, не справляють побічних ефектів.

Хворих обстежували при надходженні до стаціонару до початку лікування та після закінчення комплексного лікування. Прояви метаболічних порушень оцінювали за показниками рівня середньомолекулярних пептидів (СМП) [9] і циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові (ЦІК) [10], вмістом продуктів пероксидації — рівнем дієнових кон'югатів та малнового діальдегіду в еритроцитах [11]. За контрольні визнавали аналогічні показники здорових жінок-донорів відповідного віку (25 осіб). Статистичну обробку проводили з використанням пакета програм Statistica.

Результати дослідження наведені у відповідній таблиці.

З наведених даних видно, що в обстежених хворих на РГЗ ІА—ІІБ стадії ще при первинному обстеженні виявлялося певне підвищення рівня вивчених маркерів

Вплив супровідної терапії на динаміку показників ступеня ендотоксемії у хворих на РГЗ ІІА–ІІВ стадії до та після комбінованої терапії з променевою компонентом

Показник	Контроль (донори)	Вихідні показники хворих на РГЗ	Після комбінованої терапії	
			окремо	водночас із супровідною
n	25	42	30	10
СМП (умов. од.)	0,240± 0,001	0,310± 0,004	0,420± 0,003	0,314 ± 0,005
	100%	129,2 % ·	175,0% · ·	130,8 % · ··
ЦІК (од. оптичної густини)	80,8 ± 4,1	121,2 ± 5,6	148,8 ± 11,2	123,6 ± 9,5
	100%	150,0% ·	184,2 % · ·	153,3 % ·
ДК еритроцитів (ммоль/л)	5,41 ± 0,23	6,32 ± 0,18	6,74 ± 0,31	5,87 ± 0,16
	100%	116,8 % ·	124,5 % ·	108,5 % ··
МДА еритроцитів (ммоль/л)	10,3 ± 0,44	12,05 ± 0,51	14,68 ± 0,39	11,86 ± 0,43
	100%	117,0% ·	142,5 % · ·	115,1 % · ··

Вірогідно відносно показників: · — контрольних ($p < 0,05$); ·· — вихідних ($p < 0,05$); ··· — групи без супровідної терапії ($p < 0,05$).

ендотоксемії. Так, рівень середньомолекулярних пептидів був підвищений приблизно на 30 % ($p < 0,05$), ще більше зростав рівень ЦІК — майже у півтора рази ($p < 0,01$). Не так помітно, але також вірогідно, була збільшена кількість продуктів ПОЛ — на 16–17 % вище норми ($p < 0,05$).

Проведення комбінованого лікування з включенням ПТ значно підвищувало рівень майже усіх досліджуваних показників. Рівень СМП наприкінці дослідження перевищував вихідний на 45 % ($p < 0,01$) і складав після курсу ПТ вже 175 % відносно нормального, рівень ЦІК підвищувався за цей час ще приблизно на 35 %, сягаючи 184 % від контролю ($p < 0,05$). Вміст початкових продуктів ПОЛ — дієвих кон'югатів — демонстрував тенденцію до підвищення, яке ще не було вірогідним, але вміст кінцевих продуктів (малоновий діальдегід) вірогідно зростав наприкінці лікування до 142,5 % від норми, що також перевищувало вихідні значення.

Усі отримані дані свідчать про посилення ендогенної інтоксикації під впливом ПТ і цілком узгоджуються з класичними уявленнями щодо розвитку радіогенної токсемії в опроміненому організмі [5, 12].

Застосування супровідної терапії з використанням природних засобів біоплану та каринату з властивостями антиоксидантів прямої дії значною мірою сприяло запобіганню розвитку ендогенної інтоксикації у хворих на РГЗ у процесі комбінованого лікування з променевою компонентом. У пацієток, які отримували супровідну терапію водночас із ПТ рівень маркерів токсемії після її закінчення не підвищувався. Рівень СМП практично не зростав порівняно із вихідним до лікування і наприкінці дослідження був вірогідно нижче такого у хворих, які не отримували супровідної терапії, на 45 % ($p < 0,05$). Така ж картина спостерігалася і відносно рівня ЦІК — після проведення ПТ сукупно з супровідною терапією рівень імунних комплексів у сироватці крові не змінювався і був навіть дещо нижче аналогічного показника

($p > 0,05$) осіб, які не одержували супровідного лікування.

Ще виразнішими були зміни показників стану пероксидації у хворих при застосуванні супровідної терапії. Рівень початкових продуктів ПОЛ (дієнові кон'югати) не тільки не зростав під впливом променевої дії, а навіть дещо знижувався порівняно з вихідним і був вірогідно нижче за такий у хворих без супровідної терапії. Це, мабуть, призводило до того, що рівень кінцевої ланки вільнорадикальних процесів — малонового діальдегіду — також не збільшувався, а зберігався на початковій позиції після закінчення курсу ПТ і також був вірогідно нижчий показника у хворих, які не отримували антиоксидантних препаратів.

Стабілізація вільнорадикальних процесів у хворих на РГЗ при застосуванні природних антиоксидантів прямої дії, до яких належать біоплан та каринат, загалом зрозуміла. Очевидно, що цей процес може також лежати в основі запобігання зростанню продуктів протеолізу, тобто середньомолекулярних пептидів, бо відомо, що вільні радикали здатні пошкоджувати чи руйнувати мембрани лізосом і сприяти виходу лізосомальних протеолітичних ферментів у міжклітинний простір [13]. Зменшення цих білкових та інших молекулярних фрагментів у сироватці крові призводить до зниження кількості антигенних локусів, які провокують створення надлишків ЦІК, та до певної стабілізації позаклітинної ланки імунітету, що також сприяє зниженню розвитку ендотоксемії.

Таким чином, при первинному обстеженні хворих з місцево-поширеними формами РГЗ виявляються суттєві прояви ендогенної інтоксикації, які зростають у процесі протипухлинного лікування.

Застосування супровідної терапії за розробленою схемою блокувало розвиток негативних зсувів метаболізму під впливом такого пошкоджуючого агента, як іонізувальна радіація, що дозволило повною мірою проводити необхідні курси протипухлинного лікування без особливих детоксикаційних заходів.

Література

1. Лисецкий В.А. Детоксикационная терапия онкологических больных. — К.: Здоров'я, 1988. — 150 с.
2. Тушикова З.А. // *Вопр. мед. химии.* — 1983. — № 1. — С. 210–214.
3. Франциенц Е.М., Сидоренко Ю.С., Розенко Л.Я. Перекисное окисление липидов в патогенезе опухолевой болезни. — Ростов-н/Д: Изд-во Рост. ун-та, 1995. — 175 с.
4. Ройт А. Основы иммунологии. — М.: Мир, 1991. — 327 с.
5. *Metabolic response to radiation therapy Metabolic response to radiation therapy in patients with cancer* / Klinn S., Liu K., Sakurai G. et al. // *Metabolism.* — 1996. — Vol. 45, № 6. — P. 767–773.
6. Кучина Л.А., Смирнов О.Н., Филимонов А.В. // *Паллиат. мед. и реабилит.* — 2001. — № 2–3. — С. 28.
7. Фецич Т.Г. Детоксикаційна терапія в комплексному лікуванні онкологічних хворих. — Львів: Вертикаль, 1998. — 261 с.
8. Темченко О.І. // *Ліки.* — 1988. — № 2. — С. 41–43.
9. Глинский Г.В. Количественный анализ, некоторые биохимические характеристики и биологическая активность среднемолекулярных пептидов плазмы крови при злокачественном росте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1982. — 22 с.
10. *Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы)* / Под ред. А.И. Карпищенко. — СПб: Интермед, 1997. — С. 48–52.
11. Львовская Е.И., Волчегорский И.А. // *Вопр. мед. хим.* — 1991. — № 2. — С. 37–39.
12. Гродзинський Д.М. *Радиобіологія.* — К.: Либідь, 2000. — 447 с.
13. Gerber M., Astre C., Sagala C. et al. // *J. Nutrition.* — 1996. — Vol. 126, № 4. — P. 1201–1207.

Б.І. Соломко, Н.А. Володько,
Н.М. Левицька, В.П. Головчак,
О.А. Петрончак, Н.А. Зубарева

Львівський державний онкологічний
регіональний лікувально-діагностичний центр

Хемопротоневий компонент у комплексному лікуванні прогностично несприятливих морфологічних форм раку тіла матки

Chemoradiation component in multimodality treatment for prognostically unfavorable morphological forms of uterine body cancer

За останні 25 років у всьому світі спостерігається чітка тенденція до зростання частоти розвитку гормонозалежних пухлин, насамперед, раку тіла матки (РТМ) і раку грудної залози. В структурі захворюваності на злоякісні новоутвори жіночого населення України в 2003 р. на РТМ припадає 8 % (третє місце) [1]. Рак ендометрія (РЕ), порівняно з іншими пухлинами, характеризується відносно сприятливим прогнозом, при якому загальне виживання хворих перевищує 75 % [2]. За показником смертності від злоякісних новоутворів жіночого населення України РТМ посідає 8-ме місце (5,4 %) [1].

Особливістю клінічного перебігу РЕ є те, що рання діагностика його не утруднена. Тому у більшості

пацієнток РЕ виявляють у клінічній I стадії. Стандартом лікування I–II ст. РЕ вважалося хірургічне, іноді із застосуванням ад'ювантної променевої терапії (АПТ) [3, 4], втім при такому підході більше 15 % хворих досить швидко [3, 5] повертаються з рецидивами.

Цьому сприяє те, що РЕ є дуже різним за морфологічною структурою та біологічною агресивністю. Згідно з морфологічною класифікацією ВООЗ, розрізняють ендометріодні та неендометріодні форми РЕ [6]. Домінуючим прогностичним фактором є гістологічна структура пухлини. Ендометріодні аденокарциноми, крім низькодиференційованих форм, характеризуються кращим прогнозом. До прогностично несприятливих (агресивних) морфологічних форм РЕ належать: низькодиференційована ендометріодна аденокарцинома, серозний папілярний та плоскоклітинний рак, світлоклітинна та змішана карциноми, недиференційований рак [6]. Саме з агресивними морфологічними формами РЕ асоційовані близько 50 % рецидивів [7–9]. Проведені на базі Львівського онкоцентру (ЛДОРЛДЦ) епідеміологічні дослідження свідчать про зростання частоти морфологічно несприятливих варіантів РЕ. Аналіз 1650 випадків РЕ за матеріалами регіонального канцер-реєстру та архіву відділу патології з 1993 по 2003 рр. виявив збільшення частки прогностично несприятливих морфологічних форм РЕ з 14,3 до 37,1 % [10]. Проведений нами ретроспективний аналіз частоти рецидивів залежно від гістологічної структури РЕ в 436 хворих виявив чітку кореляцію з морфологічними формами РЕ: для мезонефроїдного — 26,9 %, серозного папілярного — 47,4 %, низькодиференційованої аденокарциноми — 42,1 %, залозисто-плоскоклітинного — 20 %, недиференційованого — 20 %, тоді як для високодиференційованої аденокарциноми — 6,5 %, низькодиференційованої карциноми — 9,5 % [9, 11].

Водночас ми провели докладний аналіз клінічного перебігу кожного рецидиву РЕ. Серед 59 випадків РЕ було зареєстровано 36 з агресивною морфологією (клінічно I стадія). Останнім були притаманні такі особливості:

відносно раннє рецидивування;

лімфогенне та гематогенне метастазування;

відсутність кореляції поширення за межі матки з глибиною інвазії в міометрій (наявність віддалених метастазів навіть при T1a);

тенденція до лімфоваскулярної інвазії, мультицентричний ріст (світлоклітинний рак);

рання дисемінація за межі матки з поширенням на перитонеальні поверхні (серозний папілярний рак).

Зазначена специфіка клінічного перебігу РЕ з несприятливою морфологією диктують необхідність модифікації традиційних схем лікування РЕ та застосування в комплексній терапії компонента, який забезпечив би контроль за гематогенними зонами метастазування. У попередніх дослідженнях ми продемонст-

рували ефективність ад'ювантної хемотерапії (АХТ) і модифікації післяопераційних променеви́х заходів у комплексному лікуванні РЕ поряд із розширенням об'єму хірургічного втручання [11, 12].

Метою даного дослідження була оцінка значення хемопроменевого компонента в комплексному лікуванні РЕ; порівняльна оцінка ефективності ад'ювантної хемопроменевої терапії (ХПТ) після виконання хірургічного втручання в розширеному об'ємі при лікуванні ранніх стадій прогностично несприятливих морфологічних форм РЕ.

Проведено аналіз ефективності лікування прогностично несприятливих морфологічних форм РЕ у 76 пацієнток, яких лікували у ЛДОРЛДЦ з 2003 року. Клінічно, за даними трансвагінального УЗД з доплерометрією та фракційного вишкрібання порожнини матки, процес у всіх хворих до операції був оцінений як I стадія за FIGO. Після операції розподіл пацієнток виявився таким: у 48 — I стадія, 11 — II, 15 — III і 2 — IV стадія. В усіх випадках проводили хірургічне стадіювання РЕ. Мезонефроїдну карциному виявлено в 32 пацієнток, низькодиференційовану аденокарциному — в 25, серозний папілярний рак — у 6, недиференційований рак — у 3, аденосквамозний рак — у 10 осіб. Термін спостереження становив не менше 12 місяців після закінчення комплексного лікування.

Хворі контрольної групи (41 пацієнтка) отримали комбіноване лікування в традиційному об'ємі — хірургічне (пангістеректомія з тазовою лімфаденектомією) з АПТ. Мезонефроїдну карциному діагностовано у 18 випадках, низькодиференційовану — у 15, серозний папілярний рак — у 2, недиференційований — у 2, аденосквамозний — у 4. Проліковано 31 пацієнтку з I стадією захворювання (з них з T1a — 10, T1b — 11, T1c — 10), 5 — з II, і 5 — з III стадією.

Модифіковане лікування проведено 35 хворим в об'ємі екстирпації матки з придатками, двобічною тазовою лімфаденектомією, інфраколярною оментектомією, доповнене системною ПХТ цисплатином з циклофосфаном та ПТ в післяопераційному періоді. Мезонефроїдна карцинома мала місце у 14 випадках, низькодиференційована — у 10, серозний папілярний рак — у 4, аденосквамозний — у 6, недиференційований — у 1. Лікування пройшли 17 пацієнток з I стадією захворювання (з них з T1a — 6, T1b — 7, T1c — 4), 6 — з II, 10 — з III і 2 пацієнтки з IV стадією.

У контрольній групі в післяопераційному періоді застосовували поєднану променеви́ терапію — дистанційну гамма-терапію на ділянку малого таза (разова поглинута доза в точці В — 2 Гр, тижнева — 10 Гр, сумарна в латеральних відділах таза — 40 Гр) та ендовагінальне опромінювання (кукси та верхньої третини) на шланговому апараті АГАТ-ВУ з допомогою системи кольпостата (разова доза — 5 Гр, тижнева — 10 Гр, сумарна — 30 Гр).

У досліджуваній групі зони опромінювання було розширено, — опромінювали також зону парааорталь-

них лімфовузлів (разова поглинута доза — 2 Гр, тижнева — 10 Гр, сумарна — 30 Гр) та піхву на всьому її протязі (разова доза — 5 Гр, тижнева — 10 Гр, сумарна доза — 30 Гр).

Поліхемотерапію (ПХТ) проводили в циклічному режимі, з розрахунку: цисплатин — 75 мг/м², циклофосфамід — 750 мг/м².

Додатково хворі контрольної та досліджуваної груп отримували супровідну терапію, скеровану на ліквідацію побічних ефектів (детоксикаційну, гемостимулювальну, загальнозміцнювальну).

Частота виникнення рецидивів серед пацієнток, що отримали модифіковане лікування, становила 8,6 % (3 із 35). З них у I стадії (T1b) в 1 із 17 хворих (5,9 %) виник метастаз у надключичні лімфовузли через 16 міс. після завершення лікування, у II стадії із 7 в 1 (14,3 %) через 13 міс. після закінчення лікування виник віддалений метастаз у грудну залозу, у III стадії із 10 пацієнток рецидив розвинувся тільки в 1 (10 %) — дистантний метастаз у головний мозок — через 8 міс. після закінчення лікування. Середня тривалість безрецидивного проміжку у решти склала 21 міс. Трирічне виживання хворих склало 88,9 % що видно з таблиці.

У контрольній групі рецидиви виникли в 11 пацієнток з 41, що становить 26,8 %. У 8 випадках виявлено дистантні метастази: в головний мозок, парааортальні лімфовузли, сальник, легені. У хворих з I стадією частота рецидивування склала 19,4 % (6 випадків з 31, у 5 з них — віддалені метастази). В осіб із III стадією частота рецидивування була 80 % (4 випадки з 5, у 2 з них — локальні рецидиви в ділянці таза, у 2 — віддалені метастази). Середня тривалість безрецидивного проміжку у решти становила 27,1 міс. Трирічне виживання хворих склало 52,9 % (див. таблицю).

Очевидним є зменшення частоти раннього рецидивування у пацієнток, що отримали модифіковане лікування, особливо в III стадії ($p < 0,05$). Статистично вірогідною є різниця трирічного виживання в I та III стадії в досліджуваній та контрольній групах на користь першої.

Показники трирічного виживання хворих на РЕ

Показник	Кількість хворих			
	досліджувана група		контрольна група	
	абс.	%	абс.	%
Трирічне виживання	8 з 9	88,9	9 з 17	52,9

Неоднорідність клінічного перебігу РЕ зумовила різноманітність схем лікування. На сьогодні перевагу віддають комбінованому методу, коли хірургічний компонент доповнюється АПТ. Але при такому підході залишаються незадовільними результати у пацієнток з прогностично несприятливими морфологічними формами РЕ. Агресивний перебіг та гема-

тогенне метастазування спонукає клініцистів до модифікації існуючих методик опромінювання та включення в план лікування хемотерапевтичного компонента [13].

Ми спостерігали поліпшення результатів трирічного виживання: 88,9 % пацієнок, що отримали модифіковане лікування, прожили не менше 36 міс. порівняно з 52,9 %, лікованих за традиційною схемою (див. таблицю). Застосування модифікованого комплексного лікування знизило частоту раннього рецидивування з 26,8 до 8,6 %, зокрема в I стадії — з 19,4 до 5,9 %, в III — з 80 до 10 %. Отримані дані корелюють з результатами досліджень інших авторів [14, 15].

Розроблено докладні протоколи лікування РЕ за радикальною програмою, поряд з цим, низка проблем у післяопераційному лікуванні залишаються відкритими [16, 17]. Опромінення лише ділянки малого таза та кукси і верхньої третини піхви не забезпечувало контролю за метастазами в середній і нижній третинах піхви та парааортальних лімфовузлах. Застосування модифікованої схеми і включення в зону опромінювання всієї піхви та парааортальної зони зменшило частоту локальних рецидивів (піхва, кукса) з 5,6 % у контрольній групі до повної їх відсутності в досліджуваних.

Традиційно радіохемотерапію використовували при III–IV стадії захворювання як паліативний засіб. Упродовж тривалого часу деякі хемопрепарати (5-фторурацил, дисплатин) в комплексному лікуванні РЕ використовували обмежено, лише як радіомодифікатори [18], що було зумовлено даними рандомізованих досліджень ефективності ХТЛ при дисемінованому або метастатичному РЕ, які не виявили значного впливу на виживання хворих [19, 20]. Не продемонстровано переваг АХТ у хворих на РЕ з низьким ризиком рецидивування [6]. Рандомізоване дослідження ефективності АХТ доксорубіцином у пацієнок з високим ризиком рецидиву після хірургічного лікування з післяопераційним опромінюванням також не виявило позитивного ефекту [21]. Проте протягом останніх років з'явилися численні повідомлення про ефективність ад'ювантної моно- чи полікомпонентної хемотерапії на основі препаратів платини [22, 23], зокрема в комбінації з циклофосфаном [24]. Протоколи лікування РЕ NCCN від 2005 р. відрізняються диференційованим підходом не лише залежно від стадії захворювання, але й від морфології, і рекомендують застосування комплексних методик і агресивної тактики навіть на ранніх стадіях щодо прогностично несприятливих морфологічних форм РЕ [25]. Пошук нових режимів хемотерапії, які були б ефективні у хворих на РЕ високого ризику, і надалі залишається актуальним [6].

Токсичні ефекти системної ПХТ були причиною обмеженого застосування її в комплексній терапії хворих на РЕ, зокрема в поєднанні з ПТ [26]. Як оптимальний режим проведення ад'ювантної терапії ми вибрали такий: у післяопераційному періоді на 6–8-му добу 1-й одноденний цикл системної ПХТ, після

чого — повний курс комбінованої ПТ, по завершенні — ще 5 одноденних циклів системної поліхіміотерапії кожні 3 тижні. Такий режим терапії супроводжувався мінімальною кількістю ускладнень, його задовільно переносили хворі, що давало можливість провести комплексне лікування без відтермінування. Додатково знизити частоту і вираженість побічних ефектів дозволило використання терапії супроводу, яка включала інфузійну детоксикаційну терапію, застосування ентеросорбентів, вітамінотерапію, загальнозміцнювальну терапію, повноцінне висококалорійне харчування.

Отже, застосування ад'ювантної хемопротенової терапії поряд з доповненням хірургічного об'єму оментектомією забезпечує контроль за зонами гематогенного метастазування, зменшує частоту віддалених метастазів та локальних рецидивів.

Література

1. *Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби.* / Інститут онкології АМН України. — К., 2005. *Рак в Україні 2003–2004* // Бюл. нац. канцер-реєстру України. — № 6. — 97 с.
2. *IARC. Survival of cancer patients in Europe: Eurocare 2 Study.* — Lyon: Sci. Publ., 1999. — 151 p.
3. *Марьина Л.А., Козаченко В.П., Нечушкин М.И.* // *Вопр. онкол.* — 1998. — Т. 44, № 5. — С. 526–532.
4. *Кузнецов В.В., Нечушкина В.М.* // *Практ. онкол.* — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 25–32.
5. *Beck R.P., Latour J.P.* // *Amer. J. Obstet., Gynaec.* — 1979. — Vol. 82, № 2. — P. 178–183.
6. *Ульрих Е.А., Нейштадт Є.Л.* // *Практ. онкол.* — Т. 5, № 1. — 2004. — С. 68–76.
7. *Silverberg S., Kurman R.* // *Armed forces institute of pathology.* — *Atlas of tumor pathology.* — Third Series. — Fascicle 3. — D.C. Washington, 1992. — P. 120–128.
8. *Trope C., Kristensen G.B., Abeler V.M.* // *Baillieres Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 15, № 3. — P. 433–446.
9. *Соломко Б.И., Володько Н.А., Гуль Г.В. и др.* *Результаты комбинированного лечения больных раком эндометрия* // *Матер. III съезда онкологов и радиологов СНГ (Минск, 25–28 мая 2004 г.).* — Минск, 2004.
10. *Соломко Б.И., Володько Н.А., Левицька Н.М., Головач В.П.* *Епідеміологія прогностично несприятливих форм раку ендометрію.* // *XI конгрес світової федерації українських лікарських товариств: Тези доп. (Полтава, 28–30 серп. 2006 р.).* — Полтава, 2006.
11. *Соломко Б.И., Володько Н.А., Левицька Н.М. та ін.* *Оптимізація лікування хворих на прогностично несприятливі форми раку ендометрію* // *X конгрес світової федерації українських лікарських товариств: Тези доп. (Чернівці, 26–28 серп. 2004 р.).* — Чернівці, 2004.
12. *Соломко Б.И., Володько Н.А., Левицька Н.М. та ін.* // *Здоров'є жінчини.* — 2005. — Т. 2, № 22. — Ч. 2. — С. 44–46.
13. *Ульрих Е.А., Нейштадт Э.Л.* // *Практич. онкол.* — 2004. — Т. 5, № 1.
14. *Murphy K.T., Rotmensch J., Yamada S.D., Mundt Aj.* // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2003. — Vol. 1, № 55 (5). — P. 1272–1276.
15. *Greven K., Winter K., Underhill K. et al.* // *Ibid.* — 2004. — Vol. 1, № 3. — P. 168–173.
16. *Крикунова Л.И.* // *Практ. онкол.* — Т. 5, № 1. — 2004. — С. 33–40.
17. *Марьина Л.А., Чехонадский В.Н., Нечушкин М.И., Киселева М.В.* *Рак шейки и тела матки: лучевая терапия с использованием калифорния-252, кобальта-60, цезия-137.* — М.: Вентана-Граф, 2004. — 432 с.

18. Иванкова В.С. Лучевое и комплексное лечение больных раком тела матки: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — К., 2000. — 35 с.
19. Aapro M.S., van Wijk F.H., Bolis G. // *Ann. Oncol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 441–448.
20. Tbigpen T.J., Blessing J.A., Homesley H. et al. // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* — 1993. — Vol. 12. — 261 p.
21. Tbigpen J.T., Morrow C.P. *Adjuvant chemotherapy in high-risk endometrial carcinoma* // *Endometrial cancers* / Bolla M., Racinet C., Vriusos S. et al. — Basel: Karger, 1986. — Vol. 161. — P. 309–312.
22. Greven K., Winter K., Underhill K. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2004. — Vol. 59, № 1. — P. 168–173.
23. Sood B.M., Timmins P.F., Gorla G.R. et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2002. — Vol. 12, № 5. — P. 459–464.
24. Bancher-Todesca D., Neunteufel W., Williams K.E. et al. // *Gynecol. Oncol.* — 1998. — Vol. 71, № 3. — P. 344–347.
25. *NCCN Practice Guidelines in Oncology. Uterine Cancers.* — 2006. — Vol. 2. — 42 p.
26. Yahata H., Yirakawa T., Fujita T. et al. // *Int. J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 9, № 4. — P. 317–321.

В.П. Старенький, Г.В. Кулініч, І.С. Тихоліз

ДУ «Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України», Харків

**Порівняльний аналіз ефективності
комбінованого лікування
місцево-поширеного раку
гортаноглотки і ранніх променеви
реакцій слизової оболонки
за хеморадіомодифікації гідреа
або цисплатином**

**Comparison of efficacy of combined
treatment for local hypopharyngeal cancer
and the degree of early radiation reactions
of the mucous membrane
at chemoradiomodification with Hydrea
or cisplatin**

Первинний рак гортаноглотки характеризується переважно інфільтративним ростом і раннім метастазуванням, тому в більшості випадків виявляється на пізніх стадіях [1]. Попри те, що в структурі захворюваності у більшості країн СНГ рак даної локалізації не перевищує 2 %, у 70 % випадків і більше при нозології його встановлюють у III і IV стадії [2].

При раці гортаноглотки основним методом лікування залишається комбінована терапія, однак майже 33 % хворих відмовляються від ларингектомії через значні функціональні та косметичні дефекти, характерні для даного оперативного втручання [1]. Альтер-

нативною в такому випадку є дистанційна променева терапія (ДПТ), ефективність якої, використаної окремим, найчастіше незадовільна — 5-річна виживаність, за різними даними, не перевищує 10 %. Отже, залишається актуальним пошук шляхів підвищення ефективності ДПТ [3]. Найбільш перспективне і зручне щодо відтворюваності поєднання променевої терапії (ПТ) з хемопрепаратами, що блокують поділ клітини у чутливій для йонізуючого впливу фазі [4]. Однак при реалізації програм хемопроменевого лікування пухлин голови й шиї основним лімітуючим фактором є гостра реакція слизової, ступінь вираженості якої не тільки має дозозалежний характер, але й зумовлений фармакологічними характеристиками конкретних хемотерапевтичних агентів, застосовуваних як модифікатори [5].

Метою нашої роботи став аналіз променевого лікування місцево-поширеного раку гортаноглотки з модифікацією гідреа і цисплатином.

У роботі наведено результати лікування 110 хворих на первинний рак гортаноглотки (Т3-4N0-3M0), що спостерігалися в клініці ІМР АМНУ в 1999–2004 рр. Вік усіх пацієнтів, переважно чоловіків, перевищував 60 років, гістологічна структура пухлини в більшості випадків була представлена плоскоклітинним раком (103 пацієнти).

За методикою лікування хворих розподілили на 3 групи: 1-шу — 42 особи, що отримували ПТ класичним фракціонуванням із хемомодифікацією гідреа (по 2 капсули на день протягом усього курсу лікування); 2-гу — 45, у яких ДПТ виконували тим же режимом у поєднанні з введенням цисплатину по 50 мг в/в щоденно (сумарно 150 мг); 3-тю (контрольну) — 23, яким ПТ проводили в тому ж самому режимі, але без будь-якої модифікації.

В результаті проведеного лікування вдалося досягти позитивного ефекту (повна або понад 50 % регресія пухлини) у 81 % (42 хворих) 1-ї групи, у 71,1 % (45) — 2-ї та у 48 % (23 особи) — 3-ї групи. По завершенні курсу було відзначено позитивну клінічну динаміку — зменшення больового синдрому в 60 % хворих, повне проходження їжі — у 70 %.

Облік ранніх променеви реакцій та ушкоджень проводили згідно з класифікацією RTOG/ EORTC 1995 р. за 4-бальною шкалою (наявність проявів I–IV ступеня).

Як уже було сказано, лімітуючим моментом при реалізації методик хемопроменевого лікування виступає гостра променева реакція слизової з тяжкими

Частість і вираженість мукозитів залежно від методу лікування

Досліджувана група	n	Мукозит (ступінь)			
		1	2	3	4
1 (гідреа)	42	5 (12,0%)*	26 (62,0%)	9 (21,4%)*	2 (4,7 %)
2 (цисплатин)	45	8 (17,7 %)*	25 (55,5 %)	12 (26,6 %)*	4 (8,8 %)
3 (контроль)	23	10(43,4 %)	11 (47,8 %)	2 (8,7 %)	

* Вірогідно відносно контролю.

клінічними проявами і подальшим рецидивуючим перебігом за типом уповільненої алергічної реакції. Згідно з роботами SHAM Kaanders, Van der A.J. Kogel і K.K. Ang [5], які запропонували лінійно-квадратичну модель прогнозування гострих променевих мукозитів, що враховує насамперед параметри радіочутливості базальних клітин, ймовірність прийнятних за інтенсивністю реакцій лежить у межах 59–61 Гр. Однак, як зазначають самі автори, вказані дози потребують значного коригування при поєднанні опромінювання й хемотерапії. У зв'язку з цим ми використали субтерапевтичні пролонговані режими введення як цисплатини так і гідреа. Та попри це частість виражених мукозитів була вірогідно вищою, коли використовували хемомодифікацію, що видно з відповідної таблиці.

Як бачимо, в групах, де застосовували хемомодифікацію (групи 1, 2) мукозити 3-го ступеня траплялися вірогідно частіше, ніж у контролі (група 3) — відповідно 21,4 та 26,6 % проти 8,7 %; $p_{1,2-3} < 0,05$; крім того, необхідно зауважити, що в 2 хворих 1-ї групи через значну тяжкість реакції довелося перервати лікування на понад 10 днів і призначити інтенсивну коригувальну терапію. В цілому переносність лікування як у групі, де застосовували гідреа, так і в групі з цисплатином, можна вважати прийнятною. Однак навіть незначний відсоток мукозитів 4-го ступеня (4,7 % — у 1-й групі та 8,8 % — у 2-й) диктує необхідність розробки комплексу лікувальних заходів як загального, так і місцевого характеру, спрямованого на запобігання розвиткові тяжких реакцій з боку слизової.

Віддалені результати лікування оцінювали за 1- і 3-річною безрецидивною і загальною виживаністю залежно від методу лікування. Аналіз цього показника виявив вірогідні переваги хемопроменевого лікування перед звичайною ДПТ. Так, 3-річна безрецидивна виживаність у двох перших групах склала 42,8 і 51,1 % проти 21,7 % — у 3-й групі.

Таким чином, застосування гідреа і цисплатину як модифікаторів при променевому лікуванні раку гортаноглотки III і IV стадії дозволило поліпшити безпосередні і віддалені результати, при цьому інтенсивність гострої реакції слизової можна вважати в цілому прийнятною. Незначна частість виражених променевих реакцій, втім, вказує на необхідність пошуку комплексу лікувальних заходів, спрямованих на запобігання та лікування мукозитів із тяжким перебігом.

Отже, застосування гідреа і цисплатину як модифікаторів при променевому лікуванні раку гортаноглотки III і IV стадії дозволяє поліпшити безпосередні й віддалені результати відносно традиційної ДПТ, застосованої окремо.

Вираженість променевих мукозитів при поєднанні гідреа і цисплатину з опромінюванням зростає, однак у цілому їх перебіг можна вважати прийнятним, бо вони не потребують додаткової інтенсивної коригувальної терапії і тривалої (більше 7 днів) перерви в лікуванні.

Променеві реакції 4-го ступеня, що трапляються в незначному відсотку випадків (4,7 % — у 1-й і 8,8 % — у 2-й групі), а також перспективність подальшого вивчення методик поєднання хемомодифікації з опромінюванням у більш інтенсивних режимах свідчить про необхідність розробки комплексу лікувальних заходів загального і місцевого характеру, спрямованого на запобігання та лікування гострих мукозитів з тяжким перебігом.

Література

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. — М., 2000. — С. 315–330.
2. Напалков Н.П. Демографический процесс и злокачественные новообразования // Матер. III съезда онкологов и радиологов СНГ. — Минск, 2004. — С. 15–30.
3. Ozyigit G., Chao C.K. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — Vol. 54. — 2002. — P.167–168.
4. Wheeler R.H., Harris J., Spencer S. et al. // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 20. — P. 222 a.
5. Kaanders SHAM, Van der Kogel A.J., Ang K.K. // Radiother. Oncol. — 1999. — Vol. 50. — P. 247–260.

В.П. Старенький, Н.А. Мітряєва,
О.М. Сухіна, О.М. Тарасова, Т.С. Бакай,
І.Б. Шустов, Л.В. Забобоніна

ДУ «Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України», Харків

**Порівняльна оцінка
хеморадіомодифікації вепезидом,
цисплатином і таксотером
при лікуванні недрібноклітинного раку
легені**

**Comparison of chemoradiomodification
with Vepesid, Cysplatin and Taxotere
at treatment of small-cell lung cancer**

Незважаючи на дані, що наводяться в літературі про зниження з 1994 року показників приросту захворюваності на рак легень (РЛ) [1], ця патологія, як і раніше, посідає провідне місце, складаючи 14,1 % у загальній структурі онкозахворюваності серед розвинутих країн [2].

Можливість хірургічного видалення пухлини — головна умова успішного лікування хворих на РЛ. Однак через значну місцеву поширеність процесу або серйозну супутню патологію оперативному втручання піддаються не більше 10–20 % від загальної кількості первинних хворих на недрібноклітинний РЛ. При цьому, попри вдосконалення хірургічної техніки, поліпшення передопераційної функціональної діагностики, анестезіологічного забезпечення, передопераційну інтенсивну терапію при самостійному оперативному лікуванні 5-річна виживаність не перевищує 5 % [3, 4].

У зв'язку з вищесказаним променева терапія (ПТ) є одним з основних методів лікування хворих з місцево-поширеними формами недрібноклітинного РЛ.

Починаючи з 20-х років минулого сторіччя, при ПТ РЛ застосовують традиційний режим фракціонування разової дози — 1,8–2,0 Гр до сумарної — 50–70 Гр, такої, що забезпечує достатнє відновлення нормальної сполучної тканини. Разом з тим дані світової статистики показують, що 5-річний термін після стандартної дистанційної гамма-терапії переживають, в середньому, лише 5–10 % хворих зазначеної категорії [1, 5, 6].

В цілому основою підвищення ефективності ПТ є технічне удосконалення радіотерапевтичної апаратури, розвиток клінічної дозиметрії, оптимізація передпроменевої топографії з використанням комп'ютерної техніки, а також розробка методик поєднаної хемопроменевої терапії раку трахеї і бронхів як найдоступнішої щодо швидкого впровадження в практику. В даний час показання для проведення хемопроменевого лікування значно розширені, особливо у пацієнтів, яких раніше вважали інкурабельними.

Просторово-часова оптимізація ПТ у даний час уявляється найбільш істотним і цікавим напрямком підвищення біологічної ефективності ушкоджувальної дії йонізуючого випромінювання. З урахуванням радіобіологічних позицій, морфологічної структури, стадії пухлинного процесу, соматичного стану хворого і його відповіді на лікування розробляються альтернативні класичному опромінюванню варіанти нетрадиційного фракціонування разової дози опромінення [6].

Застосування в клініці прискорених режимів фракціонування є, на думку більшості дослідників, одним з перспективних напрямків, що дозволяє поліпшити безпосередні і віддалені результати лікування [7]. Застосування мультифракційних схем ПТ, як відомо, сприяє зниженню ушкоджувальної дії йонізуючого випромінювання на нормальні тканини, що оточують пухлину. Проте при значному збільшенні денної дози у поєднанні з хемомодифікацією частіше виникнення тяжких променевих ускладнень зростає [8].

Метою нашого дослідження стала порівняльна оцінка результатів застосування різних способів поєднання хемомодифікації і прискореного режиму опромінювання при лікуванні недрібноклітинного РЛ.

У дослідження було включено 279 пацієнтів з неоперабельним РЛ ІІА і ІІВ стадії, з яких 58 опромінювали в режимі прискореного фракціонування дози по 1,8 Гр двічі на день з інтервалом 6 годин між фракціями до сумарної осередкової дози (СОД) 76 Гр із щотижневим введенням вепезиду по 100 мг (сумарно 300–400 мг) (1-ша група). Хворих 2-ї групи (65 осіб) опромінювали аналогічно, але з модифікацією дисплатином, який вводили по 50 мг щотижня (сумарно 150 мг). У 3-тю групу увійшли 61 пацієнт, яких опромінювали за методикою прискореного фракціонування з модифікацією таксотером, що вводили по 40 мг щотижня до сумарної дози 120 мг. Контрольну групу склали 40 хворих, яким проводили ПТ прискореним опромінюванням (1,8 Гр + 1,8 Гр) без модифікації, і 55, що проходили ПТ традиційним фракціо-

нуванням по 2 Гр 5 разів на тиждень до СОД 60–70 Гр (контроль 2).

Хворих порівнюваних груп (всі — чоловіки) було розподілено за стадією процесу, гістологічним варіантом пухлини, зростом. Середній вік пацієнтів становив $65,0 \pm 2,1$ року. За гістологічною структурою новоутвір у 163 хворих (58,4 % випадків) був представлений плоскоклітинним раком, а у 116 (41,6 %) — аденокарциномою різного ступеня диференціювання. У 64,1 % (170 пацієнтів) випадків пухлина в легені була віднесена до ІІА (Т1–2N2 — 82 пацієнти, Т3N1 — 88) і до ІІВ стадії (106 пацієнтів, всі — з Т4N1–2).

Основною причиною відмови від оперативного лікування була виражена супутня патологія або значна місцева поширеність пухлинного процесу.

Променеве лікування проводили після ретельної топо- і дозиметричної підготовки з використанням методик багатопільного опромінювання. Дистанційну гамма-терапію (ДГТ) здійснювали на зону первинного осередку із захопленням регіонарних зон лімфовідтоку в середостінні.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, для оцінки ефективності проведеного променевого лікування були використані такі критерії: повна, часткова регресія, стабілізація процесу і прогресування. Безпосередні результати оцінювали через 1,5–2 міс. після завершення ПТ (табл. 1).

Як видно з наведених даних, після завершення курсу ДГТ повна регресія пухлини в 1-й групі виявлена у 10 з 58 пацієнтів (17,2 %), 12 хворих — 2-ї (18,5 %), 13 (21,3 %) — 3-ї, 6 (15 %) — 4-ї і у 5 хворих (9,1 %) 5-ї групи. Часткова регресія діагностована у 35 хворих 1-ї групи (60,3 %), 39 (60,0 %) — 2-ї, 36 (59 %) — 3-ї гр, 24 (60 %) — 4-ї і у 20 хворих (36,4 %) 5-ї групи. Стабілізація процесу встановлена у 7 осіб (12,0 %) 1-ї гр, 6 (9,2 %) — 2-ї, 8 (13,1 %) — 3-ї, 6 (15 %) — 4-ї і у 16 (29,1 %) — 5-ї групи. Відповідно прогресія по групах склала 10,5; 12,3; 6,6; 10 і 25,4 %.

Таким чином, позитивний ефект (частість повної і часткової регресії) був вищий в 1, 2, 3, 4-й групах, відповідно 17,5; 78,5; 80,3 і 75 % порівняно з 5-ю групою — 45,5 % ($p_{1,2,3,4} - p_5 < 0,05$), тоді як прогресія процесу частіше спостерігалася в 5-й групі.

При аналізі безпосередніх результатів залежно від гістологічної структури виявлено переконливі переваги застосування хемомодифікації (1, 2, 3-тя групи) перед рештою способів (4, 5-та групи) (табл. 2).

Представлені в табл. 2 дані свідчать про те, що модифікація таксотером (3-тя група), дисплатином (2-га) і вепезидом (1-ша), дозволили вірогідно поліпшити ефективність лікування хворих з морфологічним варіантом пухлини — аденокарцинома. Так, частість повної і часткової регресії пухлини склала в 1-й групі 34,5 %, 2-й — 33,8 %, 3-й — 37,7 % порівняно з аналогічними показниками в 4-й і 5-й групах (17,5 і 14,5 %, відповідно, $p_{1,2,3} - p_{4,5} < 0,05$). Причому ця перевага переконливо виглядала при використанні

Безпосередні результати лікування РЛ

Ефективність лікування	Група									
	1 (n = 58)		2 (n = 65)		3 (n = 61)		4 (n = 540)		5 (n = 55)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Повна регресія	10,0	17,2	12	18,5	13	21,3	6	15	5	9,1
Часткова регресія	35,0	60,3	39	60,0	36,0	59,0	24,0	60,0	20,0	36,4
Стабілізація	7	12	6	9,2	8	13,1	6	15	16	29,1
Прогресія	6	10,5	8	12,3	4	6,6	4	10	14	25,4

Таблиця 2

Безпосередні результати лікування залежно від гістологічної структури пухлини

Групи	Повна і часткова регресія				Стабілізація				Прогресія			
	плоскоклітинний рак		аденокарцинома		плоскоклітинний рак		аденокарцинома		плоскоклітинний рак		аденокарцинома	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 (n = 58)	25	43,1	20	34,5	4	6,9	3	5,2	4	6,9	2	3,4
2 (n = 65)	29	44,6	22	33,8	5	7,7	1	1,5	5	7,7	3	4,6
3 (n = 61)	26	42,6	23	37,7	6	9,8	2	3,3	2	3,3	2	3,3
4 (n = 40)	23	57,5	7	17,5	4	10	2	5	3	7,5	1	2,5
5 (n = 55)	17	30,9	8	14,5	6	10,9	10	18,2	4	7,3	10	18,2

Таблиця 3

Гематологічні реакції II–III ступеня

Група	Кількість хворих	Лейкопенія		Нейтропенія		Тромбоцитопенія		Мукозити	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	58	6	10,3	5	8,6	8	13,7	4	6,9
2	65	8	12,3	6	9,2	35	54	3	4,6
3	61	10	16,4	18	29,5	3	4,9	6	9,8
4	40	4	10	2	5	5	12,5	4	10
5	55	3	5,5	3	5,5	4	7,3	2	3,6

таксотеру (30 %), коли частота позитивного ефекту при лікуванні аденокарциноми була вдвічі вище порівняно з 5-ю групою.

Незважаючи на те, що для поліпшення переносності введення хемопрепаратів здійснювали щотижня в субтерапевтичних дозах, у процесі лікування спостерігалися виражені гематологічні реакції (II–III ступеня), частість яких представлена в табл. 3.

Як видно з представлених даних, у групі, де як модифікатор використовували таксотер, найпоширенішим ускладненням була нейтропенія, причому у 8 пацієнтів III ступеня тяжкості. При використанні цисплатину найчастіше розвивалася тромбоцитопенія, в основному II ступеня тяжкості — 30 пацієнтів і у 5 осіб цієї групи вона досягала III ступеня. У 1-й групі, де як модифікатор використовували вепезид, частість таких гематологічних реакцій, як лейко- так і тромбоцитопенія, була мінімальною і зазвичай не перевищувала II ступеня. Серед інших токсичних реакцій необхідно відзначити нудоту, блювання і алопецію, які зустрічалися в усіх хворих представлених груп (1, 2, 3-ї). Необхідно зазначити, що у 2 хворих 3-ї групи

(таксотер) ми спостерігали виражений мукозит, а в 2-й групі, де використовували цисплатин у 5 хворих, — нефропатію. Незважаючи на велику різноманітність токсичних реакцій, їх вираженість у всіх хворих, завдяки адекватній і своєчасній симптоматичній терапії вдалося реалізувати запланований об'єм лікування, за винятком 3 випадків глибокої нейтропенії, 2 — мукозитів, 5 — нефропатії, за яких довелося робити тривалу перерву в лікуванні.

Аналіз віддалених результатів показав безумовну перевагу прискореного фракціонування з модифікацією порівняно як з традиційним, так і прискореним опромінюванням, застосованим окремо.

Оцінено тривалість безрецидивного періоду, 1- і 2-річну виживаність хворих.

Рік, після проведення променевого лікування, в 1-й групі прожили 46 чоловік (79, 3 %), 2-й — 50 (80,0 %), 3-й — 51 (83,6 %) порівняно з аналогічними показниками в 4-й — 31 (77,5 %) і 5-й — 27 (49,1 %) групах ($p_{1,2,3,4} - p_5 < 0,05$). Середня тривалість часу до чергового прогресування виявилася вищою в 1, 2, 3-й групах ($14,9 \pm 2,5$; $16,1 \pm 3,6$;

15,7 ± 3,5 міс., відповідно) порівняно з 4-ю і 5-ю групами (17,4 ± 3,1 і 7,8 ± 3,9 міс.) ($p_{1,2,3} - p_{4,5} < 0,05$).

Тенденція до поліпшення виживаності в 3-й групі після 1-річного спостереження до 2-го року майже повністю нівелювалася і стала порівнянною з 5-ю групою. Так, у 4-й і 5-й групі 2-річна виживаність складала відповідно 20,0 ± 7,2 і 18,0 ± 6,5, тоді як у 1, 2, 3-й групах — відповідно 37,4 ± 4,1; 40,1 ± 5,3; 42,4 ± 6,2 % ($p_{4,5} - p_{1,2,3} < 0,05$).

Нами були проаналізовані реакції нормальної легеневої тканини, яка потрапляла в зону опромінювання, в терміни від 3 місяців до 1 року після закінчення ПТ. Перші ознаки пульмоніту, у вигляді посилення легеневого рисунка, визначалися рентгенологічно у 187 пацієнтів (67 %), а клінічно, у вигляді підвищення температури, задишки, непродуктивного кашлю — у 154, тобто у 55,2 % від кількості пацієнтів з пульмонітами. Істотних відмінностей між групами за частістю виникнення пульмонітів у термін до 3 місяців не виявлено. Проте, в 1, 2, 3-й групах вірогідно частіше зустрічалися пульмоніти з тяжким перебігом — 17,2 % (10 чоловік), 16,9 % (11), 14,8 % (14), відповідно порівняно з 5-ю групою — 7,3 % (4 людини) ($p_{1,2,3} - p_5 < 0,05$), які потребували тривалої перерви в подальшому спеціальному лікуванні. Протягом 1 року після закінчення ПТ ознаки пневмофіброзу, в проекції полів опромінювання і за її межами (II ступеня) були виявлені у 22 з 58 пацієнтів (37,9 %) 1-ї групи, 25 з 65 (38,4 %) — 2-ї і у 27 з 61 (44,3 %) порівняно з 5-ю групою, де променевої фіброз II ступеня спостерігався у 10 (18,2 %) хворих.

Частість післяпроменевої змін у легенях серед хворих, що спостерігаються понад 1 рік після опромінювання, була вірогідно нижче в групі з традиційним лікуванням.

Таким чином, все вищевикладене дозволяє зробити висновок про переваги нетрадиційного режиму фракціонування денної дози ПТ з хемомодифікацією, як щодо традиційного режиму опромінювання, так і прискореного опромінювання, застосованого окремо. Попри найвищу частість виражених гематологічних реакцій, а також реакцій з боку легеневої тканини, переносність прискореного режиму фракціонування з хемомодифікацією можна вважати в цілому прийнятною за умови своєчасної і адекватної симптоматичної терапії. За сукупністю проаналізованих позицій: показники безпосередніх і найближчих результатів лікування, тривалість безрецидивного періоду, зокрема у хворих з аденокарциномою, при неоперабельному недрібноклітинному раці легені перевагу слід віддати використанню схем прискореного фракціонування з модифікацією таксотером, вепезидом і цисплатином.

Література

1. Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т. Статистика рака легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость) // *Практическая онкология: избранные лекции*. — СПб, 2004. — С. 257–262.
2. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от рака легкого в России // *Сб.: Новое в терапии рака легкого*. — М., 2002. — С. 8–15.

3. Лучевая терапия немелкоклеточного рака легкого / Бойко А.В., Черниченко А.В., Дарьялова С.Л., Мещерякова И.А., Соколов Д.В. // *Практическая онкология: избранные лекции*. — СПб, 2004. — С. 257–262.
4. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак легкого. — М., 1994.
5. Михина З.П. Лучевая терапия при раке легкого // *Сб.: Новое в терапии рака легкого. Терапия рака легкого начала XXI века / Под ред. Н.И. Переводчиковой*. — М., 2003. — С. 142–150.
6. Sanders M., Disches S., Barrett A. et al. // *Radiother. Oncol.* — 1999. — Vol. 52. — P. 137–148.
7. Sibley G.S., Maguire P.D., Anscher M.A. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1999. — Vol. 45. — P. 241.
8. Komaki R., Seiferheld W., Lurran W. et al. // *Ibid.* — Vol. 48. — P. 113.

Ю.М. Стернюк, В.А. Дукач, М.Р. Боднар, Б.Т. Білинський

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Роль радіологічного компонента в радикальному лікуванні раку щитоподібної залози

The role of radiology in radical treatment for thyroid cancer

Тенденція до росту захворюваності на рак щитоподібної залози (РЩЗ) в Україні, обтяжена наслідками Чорнобильської катастрофи, є одним із важливих аргументів для пошуку методів підвищення ефективності лікування таких хворих, яке в Україні залишається не зовсім задовільним. Загальновизнаним сучасним радикальним стандартом для гістологічно верифікованого диференційованого РЩЗ є поєднання хірургічного і променевого методів — радіоїодотерапія (РІТ). Така тактика із особливою деталізацією хірургічного лікування практично не викликає заперечень. Як показали попередні дослідження, у 93,1 % оперованих пацієнтів, направлених на РІТ, в ложі операційного поля виявляли тканину, що захоплює йод [1–3]. Такі дані про накопичення радіофармапрепарату (РФП) у ложі залози після «радикальної» операції у переважній більшості хворих змусили аналізувати причини цього стану.

Мета нашої роботи полягає в порівняльному аналізі результатів лікування двох груп пацієнтів. Перша група — це хворі, яким радикальне лікування, що включало хірургічні та променеві впливи, проводили без використання єдиної тактики. Друга група — хворі, які отримали радикальне лікування (хірургічне і променеве) з урахуванням єдиної хірургічної тактики, зокрема, стосовно підходів до лімфаденектомії [4]. Аналізу було піддано дві групи: перша — хворі, які отримали лікування до 1999–2000 рр., друга — яких лікували після зазначеного часу. Такий умовний розподіл у часі пов'язаний, головним чином, з тим, що приблизно зі вказаного періоду, на відміну від попереднього, почали застосовувати єдину хірургічну тактику, яку буде описано нижче.

Отже, першу групу склали 149 хворих на диференційований РЩЗ, які отримали радикальне лікування

в 1985–1999 рр. (119 осіб із папілярним раком, 30 — з фолікулярним; 101 жінка, 48 чоловіків).

У 17 випадках, переважно в стадії Т1, була виконана гемітироїдектомія, і в подальшому — тироїдектомія, в 61 пацієнта — тироїдектомія і в 71 — в доповнення до тироїдектомії лімфатична дисекція (в т. ч. і типу “berry picking”), яка не мала, втім, системного характеру.

Через 4–6 тижнів після оперативного втручання при скасуванні гормонотерапії хворим вводили переважно без діагностичної скінтиграфії разові активності ¹³¹I в межах 2000 МБк. На 5–8-му добу після введення ¹³¹I проводили сканування та пошук зонального накопичення РФП. Повторно РИТ призначали через 3–4 місяці до повної відсутності активного накопичення. Сумарна доза ¹³¹I залежала від об’єму активного пухлинного процесу і складала 2,1–6,3 ГБк. Радіоїодотерапію вважали завершеною, якщо при пошуковому скануванні залишкова активність не визначалася. В перервах між уведенням ¹³¹I та після його завершення призначали гормонотерапію в супресивних дозах, які коригували відповідно до концентрації гормонів ЦЗ у крові (орієнтуючись переважно на рівень ТТГ) та загального стану лікованих [1–3].

До другої групи (хворі, які отримали лікування після 1999 р.) ввійшов 81 пацієнт. Їх розподіл за стадіями хвороби TNM представлено в таблиці.

Стадія процесу	Кількість спостережень
T1N0M0	13
T1N1aM0	2
T2N0M0	3
T2N1aM0	10
T2N1bM0	10
T3N0M0	1
T3N1aM0	10
T3N1bM0	23
T4N1aM0	3
T4N1bM0	6
Всього	81

Хірургічне лікування передбачало тироїдектомію з обов’язковою центральною лімфатичною дисекцією ший та дисекцією латеральних басейнів і, за показанням, середостінного. Такі тактичні зміни зумовлені впровадженням у практику нових концепцій хірургічного лікування і налагодженням співпраці з відділенням хірургічної ендокринології університетської клініки міста Відень (Австрія) і безпосередньо з її керівником професором В. Niederle.

Належить принципово вирізняти такі басейни (компартименти) лімфатичного відтоку: центральний, два латеральних (іпсилатеральний, контралатеральний) і середостінний [4–7].

Видалення пухлини ЦЗ передбачало, як правило, тироїдектомію в поєднанні з центральною лімфатич-

ною дисекцією одним блоком. В інших зонах лімфатичного відтоку залежно від ситуації застосовували діагностичну, функціональну, модифіковану радикальну і радикальну лімфаденектомії [4, 7].

Серед 149 пацієнтів з диференційованим РЦЗ першої групи у 54 виявлено метастатичне ураження лімфатичного апарату, що складає 36,2 %. Слід відзначити, що в 76,1 % пацієнтів, яким була виконана тироїдектомія з лімфатичною дисекцією, виявлено метастатичне ураження лімфатичних вузлів (ЛВ) ший (54 з 71), з них у 28 випадках були наявні контралатеральні метастази. За час спостереження до 2005 року у 34 пацієнтів діагностовано рецидив захворювання, переважно в зоні регіонарних ЛВ (22,8 %). Кількість рецидивів була таким чином пов’язана з характером оперативного втручання: 7 випадків (41,2 %) після гемітироїдектомії, в подальшому доповненої до тироїдектомії; 19 (31,1 %) після тироїдектомії без лімфатичної дисекції; 8 (11,3%) після тироїдектомії в поєднанні з видаленням ЛВ. Тобто, число рецидивів зменшувалося зі збільшенням об’єму операції («агресивності»), що частково пов’язано з виключенням підстав для мультифокального росту (при папілярних раках у 20–80 %) і профілактикою ймовірної анапластичної трансформації мікроскопічних первинно диференційованих залишків пухлини. За даними літератури, рецидив може виникнути в 4–24 % спостережень [5, 6], крім цього тироїдектомія уможливає використання тироглобуліну як маркера пухлинного росту і застосування з діагностичною і лікувальною метою радіоактивного йоду [4, 7, 8].

З діагностичного погляду, принципи хірургічної тактики при диференційованому РЦЗ передбачають у випадках усіх солітарних вузлів із підозрою на пухлину без остаточної морфологічної верифікації проводити гемітироїдектомію; у випадку ж двобічного вузлового зоба — на боці більшої підозри гемітироїдектомію з субтотальною резекцією контралатеральної залози.

Зважаючи на особливості операційної техніки, до гемітироїдектомії проводять центральну дисекцію ЛВ ший [7–9]. Центральна дисекція ЛВ ший передбачає системне видалення передгортанних, передтрахеальних, паратироїдних і паратрахеальних ЛВ вздовж п. larynges recurrens, що відповідає VI рівню ЛВ ший, за Robbins K. T. et al. (1991) [10]. Наявність уражених ЛВ вказує на можливість метастазів у середостіння [7]. **Центральна** дисекція ший є обов’язковою складовою хірургічного лікування РЦЗ (тироїдектомія + центральна дисекція ший en block) [4–7, 11]. Обов’язковим елементом хірургічного втручання є **субопераційне** гістологічне дослідження видаленого препарату. Ствердний результат субопераційного гістологічного дослідження вказує на необхідність застосування радикальної хірургічної тактики. При негативному або неясному результаті вибір тактики коригується залежно від результату остаточного гістологічного дослідження.

Хірургічна тактика після субопераційного підтвердження диференційованого РЦЗ полягає в тироїдектомії незалежно від гістологічного типу пухлини, центральної дисекції шиї і діагностичній лімфаденектомії. **Діагностична** лімфаденектомія передбачає екстирпацію ЛВ, розташованих вдовж внутрішньої яремної вени — краніо-, медіо- і каудально-югулярних. Цей різновид лімфатичної дисекції оптимізує показання до лімфаденектомії в процесі первинного хірургічного втручання.

Доведено, що цей колектор лімфогенного метастазування є центральним і поряд з іншими уражається у випадку диференційованого РЦЗ у 96 %, а у випадку медулярного — 100 % спостережень [12]. Таким чином, біопсія ланцюжка ЛВ вздовж внутрішньої яремної вени адекватно представляє загальний стан лімфатичного колектора. Позитивний результат діагностичної лімфаденектомії є підставою для розширення об'єму операції і виконання функціональної дисекції ЛВ шиї при первинному хірургічному втручанні, що зменшує число рецидивів, повторних операцій і ускладнень, пов'язаних з ними. Рекомендується проведення діагностичної двобічної лімфаденектомії [9,12]. При позитивному результаті діагностичної лімфаденектомії втручання доповнюється на боці ураження функціональною дисекцією. У нашому дослідженні діагностичну лімфаденектомію застосовували у 24 хворих, у 9 спостереженнях — з позитивним результатом гістологічного дослідження і в 15 — з негативним. **Функціональна** дисекція — це системне видалення клітковини від основи черепа до ключиці зі збереженням внутрішньої яремної вени, всіх нервів і м'язів. **Модифікована радикальна** дисекція аналогічна попередній, але передбачає резекцію внутрішньої яремної вени. **Радикальна** дисекція передбачає видалення клітковини з ЛВ від основи черепа до ключиці включно з резекцією внутрішньої яремної вени, поверхневих та глибоких м'язів шиї і видалення підщелепної слинної залози. Ураження лімфатичних вузлів у надключичній ділянці і вздовж п. laryngeus gessignis свідчить про можливість метастазування у верхнє середостіння і необхідність дисекції ЛВ середостіння. У випадку встановлення діагнозу диференційованого РЦЗ тільки після остаточного гістологічного дослідження проводять повторну операцію, яка доповнює об'єм тканин, що видаляються до тироїдектомії в поєднанні з адекватною лімфатичною дисекцією. Якщо папілярні мікрокарциноми (pT1) діагностовані лише після остаточного гістологічного дослідження видаленого препарату, від проведення комплексної (до тироїдектомії) операції можна відмовитись у таких випадках: молодий вік пацієнтів (до 45 років), за відсутності ураження лімфатичного апарату, склерозуючого і мультифокального росту [4, 7, 8]. Від проведення РИТ за таких умов теж слід утриматись.

Поряд із представленою стратегією з використанням діагностичної лімфаденектомії в 7 випадках ми застосували інші підходи, суть яких полягає в такому.

Передопераційно діагностовані метастази в ЛВ підлягають хірургічному лікуванню з адекватним об'ємом лімфаденектомії. За відсутності підтвердження метастатичного ураження лімфатичних вузлів (оскільки не всі збільшені ЛВ обов'язково метастатичні!) в стадії T1 і T2 диференційованого РЦЗ бічну дисекцію не проводять. У стадії T3, T4 — бічну дисекцію виконують як обов'язкову складову хірургічного втручання, на чому особливо наголошує німецьке хірургічне товариство [11, 13, 14]. Як специфіку хірургічної тактики слід відзначити обов'язкове препарування поворотного гортанного нерва в процесі центральної лімфатичної дисекції та ідентифікацію (візуальну) прищитоподібних залоз. У результаті такого хірургічного підходу забезпечується максимальне (оптимальне) видалення тканини щитоподібної залози та лімфатичного апарату.

Наведена хірургічна тактика застосована у 81 пацієнта, які склали другу групу. Як і у випадку першої групи, через 4–6 тижнів пацієнтам проводили РИТ, але вищими разовими активностями ¹³¹I (в межах 5000 МБк). На 5–8-му добу після введення ¹³¹I проводили сканування та пошук зонального накопичення РФП. Повторно РИТ призначали через 3–4 місяці аж до повної відсутності активного накопичення. Сумарна доза ¹³¹I залежала від об'єму активного пухлинного процесу і була в межах 10–15 ГБк. Радіоїодотерапію вважали завершеною, якщо при пошуковому скануванні залишкова активність не визначалася. Сцинтиграфія, виконана на 5–8-му добу після операції, показала, що накопичення РФП в ложі залози відзначалось у 78,3 %, що однозначно вказує на збільшення ступеня радикальності попередньо проведеної операції (93,1 % vs. 78,3 %).

За час спостереження в двох хворих (2,5 ± 1,7 %) в ділянці регіонарних ЛВ виник рецидив захворювання. Це було зареєстровано в групі пацієнтів, яким діагноз метастатичного ураження ЛВ був встановлений перед операцією.

У першій групі пацієнтів, за даними наших досліджень, операція ускладнювалася виникненням рецидиву в 11,3 ± 3,8 %. Таким чином, порівнюючи результати лікування диференційованого РЦЗ у першій та другій групах, можна стверджувати, що є явна перевага нової тактики. Вірогідність різниці складає $t = 2,14$ ($P > 95$ %). Однак не слід випускати з уваги, що час спостереження за пацієнтами другої групи значно коротший, ніж першої, і тому в процесі ще можливо зміниться кількість рецидивів.

Отже, стандартом лікування диференційованого РЦЗ є поєднання хірургічного та променевого (радіоїодотерапія) методів лікування. Адекватна хірургічна тактика при лікуванні диференційованого РЦЗ (тироїдектомія + центральна дисекція шиї + системні лімфаденектомії) дозволяють збільшити радикалізм хірургічного втручання і зменшити частку хворих, у яких відмічається накопичення РФП у зоні ложа залози. Застосування пропонованих хірургічних методик та збільшення разових активностей ¹³¹I дозволило зменшити відсоток рецидивів з 11,3 ± 3,8 %

до $2,5 \pm 1,7$ %. Доцільно скооперувати зусилля фахівців для розробки єдиної тактики лікування РШЗ.

Література

1. Дукач В. А., Білинський Б. Т., Боднар М. Р. // УРЖ. — 1999. — Т. VII, вип. 1. — С. 27.
2. Дукач В. А., Боднар М. Р. Ефективність радіоодотерапії хворих на рак щитоподібної залози // Матер. X з'їзду онкологів України (Крим, 2001). — С. 10–12.
3. Дукач В. А., Боднар М. Р. Досвід лікування хворих на рак щитоподібної залози // В кн: VIII Конгрес світової федерації українських лікарських товариств (Тези доп.). — Львів — Трускавець, 2000. — С. 363.
4. Стернюк Ю. М., Білинський Б. Т., Вовк В. С., Нідерле Б. // Acta medica Leopoliensia. — 2005. — Vol. 11, № 3. — С. 116–128.
5. Buhr H. J., Mann B. // Chirurg. — 1999. — Vol. 70. — S. 987–998.
6. Maligne Schilddrusentumoren: Deutsche Krebsgesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. Interdisziplinäre Leitlinien. — 2000. — Vol. 2. — S. 92 ff.
7. Niederle B., Zimmermann G., Ladurner D. et al. Schilddrusencarcinom. ACO-Manual. Schilddrusenkarzinom. Kapitel 6. http://www.aco.at/manual/schilddr/kap_ob.html.
8. Білинський Б. Т., Нідерле Б., Стернюк Ю. М., Вовк В. С. // Клін. ендокринолог. та ендокринна хірург. — 2003. — № 3 (4). — С. 28–31.
9. Roka R., Niederle B., Gnant M., Langle F. // Chirurg. — 1991. — Vol. 62. — S. 518–523.
10. Robbins K.T., Medina J.E., Wolfe G.T. et al. // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1991. — Vol. 117. — P. 601.
11. Dralle H., Gimm O. // Chirurg. — 1996. — Vol. 67. — S. 788–806.
12. Roka R., Niederle B., Rath Th. et al. // Chirurg. — 1982. — Vol. 53. — S. 499–504.
13. Noguchi M., Katev N., Miyazakii I. // Int. Surg. — 1996. — Vol. 81. — P. 163–164.
14. Roher H.D., Goretzki P.E., Hellmann P., Witte J. // Chirurg. — 1999. — B. 70. — S. 999–1010.

В.С. Сухін, І.М. Кругова, Л.Д. Скрипник, О.В. Слободянюк

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України», Харків

Оцінка ефективності комбінованого лікування хворих на рак шийки матки з використанням передопераційної хеморадіотерапії

Assessment of efficacy of uterine cervix cancer combination treatment using pre-operative chemoradiotherapy

У даний час чітко простежується збільшення захворюваності на рак шийки матки (РШМ) у молодих жінок (до 40 років), особливо помітне у віці до 29 років — щороку на 2,1% [1, 2].

Незважаючи на те, що лікування хворих на РШМ залежно від стадії взагалі не має істотних розбіжностей, слід враховувати, що молодому віку притаманний автономний та більш агресивний перебіг цього захворювання, і отже, необхідне застосування максимально радикального лікування [3]. Незадовільні результати терапії диктують необхідність розробки нових і

вдосконалення вже існуючих методів комбінованого та комплексного лікування.

Метою даної роботи став аналіз результатів комбінованого лікування початкових інвазивних форм РШМ з метою визначення впливу передопераційної антибластомної терапії на частоту рецидивування і метастазування пухлини.

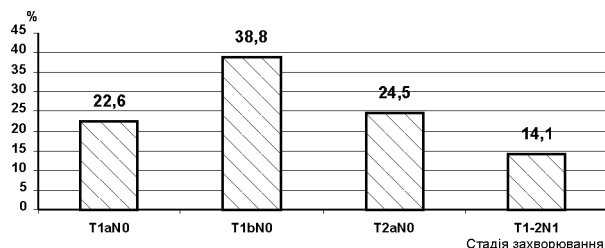
Проаналізовано результати лікування початкових інвазивних форм РШМ 163 хворих T1a-2aN0-1M0 стадій з 1994 по 2007 рік. Всім пацієнтам проведено комбіновану або комплексну терапію, що включала хірургічний етап (екстирпація матки з придатками — ЕМП, екстирпація матки з придатками і відрізком піхви або операція Вертгейма), об'єм якого залежить від стадії процесу, променевою терапією (перед- і/або післяопераційну) і хемотерапією (за наявності несприятливих чинників прогнозу захворювання). З 2005 р. передопераційне опромінювання проводили з хемодифікацією фторпіримідинами.

Термін спостереження склав 3–60 місяців. Статистичну обробку матеріалу проведено за допомогою пакета програм Statistica 6,0.

Вікова категорія обстежених хворих на РШМ 24–78 років, середній вік пацієнток — $45,9 \pm 11,2$, медіана віку — 46,0 року.

Пацієнтки до 30 років склали 10,4 %.

Розподіл хворих на РШМ за стадіями пухлинного процесу подано на рисунку.



Аналізуючи представлені на рисунку дані, слід зазначити, що в нашому дослідженні хворі з I стадією РШМ склали 60 %.

При гістологічному дослідженні у пацієнток виявлено: плоскоклітинний рак: зроговілий — у 27 (16,6 %), незроговілий — у 92 (56,4 %), низькодиференційований — у 13 (8,0 %), недиференційований — у 6 (3,7 %), аденокарциному — у 25 (15,3 %) хворих.

Хірургічне лікування хворим на РШМ як самостійний метод застосовували при T1a1–1a2 стадіях.

Хворих на РШМ зі стадією T1a1N0M0 було 34. Їм виконано оперативне лікування в об'ємі: розширена ЕМП за Вертгеймом — 8 жінкам, ЕМП з відрізком піхви — 20, ЕМП — 4, екстирпацію кукси шийки матки — 2 хворим.

Медіана періоду спостереження дорівнює 33,5 місяця (межі 2–60 місяців). У 14 хворих спостережувана 5-річна безрецидивна та загальна виживаність склали 100 %, у 1 — виявлено рецидив на вагінальному рубці через 13 місяців, загальна виживаність

складає 44 місяці. Таким чином, у даній групі рецидиви спостерігалися у 2,9 % (1 з 34) пацієнток.

У 3 хворих був виявлений РШМ T1a2N0M0 стадії. Їм виконано оперативне лікування в об'ємі: розширена ЕМП за Вертгеймом — 2, ЕМП з відрізком піхви — 1. Термін спостереження склав 3–60 місяців, медіана — 57 місяців без ознак рецидиву пухлини.

Таким чином, при РШМ стадії T1aN0M0 адекватним методом лікування є хірургічний.

Для зменшення розмірів пухлини, відмежування її від навколишніх нормальних тканин, що підвищує резектабельність новоутвору, створює можливість абластичного оперативного втручання, яке зменшує дисемінацію пухлинних клітин, а також частоту локорегіонарного рецидивування і віддаленого метастазування, в передопераційному періоді ми проводили променеву або хемопроменеву терапію.

Залежно від схеми проведеного комбінованого лікування всі хворі були розділені на 3 групи:

1-шу — 68 пацієнток, яким антибластомна терапія була почата з хірургічного етапу лікування;

2-гу — 38, які одержали передопераційне опромінювання (дистанційне або внутріпорожнинне);

3-тю групу — 20 хворих, у яких передопераційне опромінювання проводили з радіомодифікацією фторпіримідинами.

Стадію РШМ T1b1N0M0 діагностовано у 61 пацієнтки: 41, 13 і 7, відповідно 1–3-ї групам.

У 1-й групі у термін 18, 23 і 29 місяців виявлено рецидив пухлини у 3 із 41 (7,3 %) осіб, з яких 1 померла, 1 загинула від ускладнень антибластомної терапії через 2 місяці. Медіана періоду спостереження дорівнює 43,3 місяця (2–60 місяців).

У 2-й групі у 1 із 13 (7,7 %) пацієнток через 10 місяців було виявлено рецидив захворювання. Загальна виживаність склала 18 місяців, медіана періоду спостереження — 48,5 місяці (7–60 місяців).

У 1 із 7 (14,3 %) хворих 3-ї групи виявлено рецидив пухлини через 12 місяців, загальна виживаність пацієнтки склала 21 місяць, медіана періоду спостереження — 11,0 місяця (3–21 міс.).

З 1-ї групи 1 хвора на РШМ зі стадією T1b2N0M0 загинула від метастазів пухлини через 36 місяців і 1 пацієнтка з 2-ї групи спостерігається 32 місяці без ознак рецидивування пухлини.

Таким чином, відсоток хворих з рецидивом новоутвору при стадії ІВ склав 7,1; 7,1 та 14,3, а з метастазами — 2,4, 0,0 та 0,0 відповідно групам порівняння. Отже, застосування антибластомної терапії в передопераційному періоді не вплинуло на частоту рецидивування пухлини, але, можливо, запобігло виникненню метастазів.

Зі стадією РШМ T2aN0M0 було проліковано 40 хворих: 14, 19 і 7, відповідно 1–3-ї групам.

У 4 з 14 (28,6 %) хворих 1-ї групи виявлено рецидив пухлини в період 4, 8, 21 і 44 місяці, і у 1 (7,1 %) — метастаз через 4 місяці; 4 з них загинули. Період спостереження склав 4–60 місяців, медіана — 25,5 місяця.

У 3 з 19 (15,8 %) пацієнток 2-ї групи виявлено метастази пухлини через 8, 11 і 48 місяців, 1 хвора загинула. Період спостереження склав 4–60, медіана — 18,0 місяця.

У 3-й групі без ознак рецидиву захворювання від 4 до 27 місяців (медіана — 15,0 місяців) спостерігаються 7 жінок.

Аналізуючи одержані дані, ми дійшли висновку, що застосування передопераційної антибластомної дії сприяло зниженню частоти рецидивування пухлини: 28,6 % в 1-й групі проти 0,0 % в 2-й та 3-й групах. Разом з тим тільки застосування хеморадіотерапії дозволило знизити частоту метастазування: 7,1; 15,8 і 0,0 % відповідно групам порівняння.

У 23 із 163 (14,1%) хворих на РШМ зі стадією T1-2NxM0, яким виконано операцію Вертгейма, виявлені метастази в регіонарні лімфатичні вузли: у 12, 5 та 6 пацієнток відповідно групам порівняння.

У 1-й групі у 4 з 12 (33,3 %) хворих розвинулися рецидиви пухлини за 5, 7, 11 і 22 місяців, 3 пацієнтки загинули, у 1 (8,3 %) визначено метастаз через 36 місяців. Період спостереження склав 4–60 місяців, медіана — 39,0 місяця.

У 2-й групі рецидиви пухлини розвинулися в 2 з 5 (40,0 %) хворих за період 8 і 14 місяців та у 1 (20 %) — метастаз через 6 місяців, 2 хворі померли. Період спостереження склав 5–60 місяців, медіана — 17,0 місяців.

У 3-й групі усі 6 хворих живі та не мають ознак рецидивування протягом 5–18 місяців, медіана — 14,0 місяців.

Таким чином, одержані попередні дані свідчать про позитивний вплив передопераційної хеморадіотерапії на частоту рецидивування і метастазування пухлини при первинному ураженні регіонарних лімфовузлів.

При вивченні частоти рецидивування пухлини залежно від наявності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах встановлено, що за відсутності їх ураження рецидиви складають 12,5 % в 1-й групі хворих на РШМ проти 3,0 % — в 2-й і 7,1 % — в 3-й групі. В разі ураження цей показник склав 33,3; 40,0 і 0,0 % відповідно.

Частота маніфестації процесу становила 16,1; 12,1 і 7,1 % при N0 у хворих T1b1-2a, при N1 — 41,7; 60,0 і 0,0 %.

Таким чином, попередні результати проведеного дослідження показали доцільність застосування хемопроменевої терапії у передопераційному періоді у хворих на ранні стадії РШМ, що дозволило знизити частоту локорегіонарних рецидивів та метастазів.

Література

1. Жилка Н.Я., Воробйова Л.І. Стан онкогінекологічної захворюваності в Україні // Здор. женщины. — 2004. — № 2 (18). — Ч. 2. — С. 4–7.
2. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. — СПб, 2002.
3. Максимов С.Я., Гусейнов К.Л. Комбинированное лечение рака шейки матки // Практик. онкол. Рак шейки матки. — 2002. — Т. 3, №. 3. — С.200–210.

О.М. Сухіна, Г.В. Кулініч, В.П. Старенький,
І.М. Пономарьов, А.В. Свиначенко,
Т.П. Грищенко

*ДУ «Інститут медичної радіології
і.м. С.П. Григор'єва АМН України», Харків*

Досвід застосування препарату «Бальзам 911» для зниження токсичності променевої терапії шкіри і підшкірної клітковини The experience of "Balsam 911" application to reduction of skin and subcutaneous fat radiotherapy toxicity

Проблема якості життя онкологічних хворих набуває все більшої актуальності, з огляду на те, що значно зросла тривалість їх життя, особливо при дисемінованих пухлинних процесах. Це пов'язано з новими успіхами в галузі онкології та медицини взагалі, розвитком новітніх технологій лікування, з тенденцією до застосування більш агресивних методик, які передбачають поєднане проведення променевої (ПТ) та хемотерапії (ХТ).

Втім, як відомо, можливості лікування онкологічних захворювань асоціюють з небажаною токсичністю, оскільки ПТ та ХТ впливає не тільки на пухлинний осередок, а й на нормальні тканини [1–3].

Незважаючи на те, що за останні роки досягнуто чималих успіхів у зменшенні токсичності, пов'язаної з ХТ, проблема попередження та лікування місцевих променевих реакцій та ушкоджень, зокрема, шкіри та підшкірної клітковини все ж залишається відкритою. Функціональні та органічні зміни різних органів і тканин, спричинені дією іонізуючої радіації, залежно від стійкості їх клінічних проявів розподіляють на променеві реакції і променеві ушкодження (або ускладнення).

Променеві реакції — оборотні зміни, що виникають в опромінюваній ділянці та минають із часом або після медикаментозного лікування. Необоротні реакції належать до променевих ушкоджень [2]. Місцеві променеві прояви, як наслідок дії іонізуючого випромінювання (ІВ), в сумарній осередковій дозі 60–70 Гр мають вигляд гострих або хронічних епітелітів і дерматитів з прогресуванням у променеву виразку шкіри, фіброзів, а з часом і променевого раку шкіри [1].

Розрізняють променеві реакції залежно від часу їх прояву, тяжкості і характеру клінічного перебігу, ступеня вираженості. Характер променевих реакцій залежить від проліферативних властивостей опромінюваних клітин. Найбільш чутливі до опромінювання клітини кровотворних тканин, кишечника, залоз шлунка, шкіри і сперматогенного епітелію [4, 5].

Виявлялися реакції шкіри на ІВ відразу після відкриття ікс-променів. З того часу різні аспекти механізму біологічної дії ІВ на нормальні тканини добре вивчили, хоча слід зазначити, що впродовж останніх 10 років розробляють нову парадигму патогенезу ра-

діаційних ефектів з боку нормальних тканин, яка пропонує новий підхід до проблеми променевого ураження здорових тканин: виникає можливість модулювати променеве ушкодження за допомогою застосування методів лікування, спрямованих на корекцію молекулярних, клітинних та біохімічних процесів, відповідальних за прояв та прогресування променевих ушкоджень здорових тканин [6].

Одним із шляхів запобігання променевим реакціям шкіри є використання опромінення розщепленим курсом у дозі 40 Гр. Медикаментозне лікування залежить від стадії променевої реакції і її тяжкості до початку лікування [4].

Для зменшення суб'єктивних проявів променевих реакцій I і II ступеня в процесі опромінювання і до ліквідації реакції застосовують змазування опромінюваних ділянок шкіри індивідуальними жирами, кортикостероїдними мазями, живильними вітамінізованими кремами, що містять вітаміни А, Е, F, 10 %-вою метилурациловою маззю, 0,2 %-вою тезановою емульсією, маззю чи кремом «Бепантен» та ін.

При III ступені реакції — після обробки шкіри антисептиками, розтину міхурів і видалення скориночок використовують примочки (3 % розчин борної кислоти, 0,01 % розчин фурациліну, відвари трави ромашки, шавлії, календули, подорожника та ін.). Після зменшення запалення застосовують жири і мазі, що прискорюють епітелізацію, як і при сухому дерматиті.

Лікування променевої реакції IV ступеня схоже з лікуванням пізніх ушкоджень шкіри.

Оскільки існуючі препарати мають низьку терапевтичну ефективність, а також у зв'язку із обмеженням багаточисельних рандомізованих досліджень, актуальним є пошук і розробка нових ефективних препаратів.

Метою нашого дослідження є вивчення можливості застосування препарату «Бальзам 911» для зниження променевої токсичності шкіри і підшкірної клітковини.

Ми вивчили клінічну ефективність препарату «Бальзам 911» при променевій терапії раку грудної залози у 10 пацієнток T1-2N0-1M0, яким на 1-му етапі антибластомної терапії проведена органозберігальна операція і у 10 хворих T3-4Nx-3M0, лікування яких починалося з ПТ за радикальною програмою. Всі хворі з 1-го дня опромінювання обробляли шкіру грудної залози і зон регіонарного метастазування 3 рази на день препаратом, що вивчався.

Контролем стала аналогічна група хворих (10 пацієнток), середнього віку $52,3 \pm 2,5$ р., у яких ПТ на грудну залозу супроводжувалася застосуванням загальноприйнятих медикаментозних препаратів. Променеву терапію проводили в класичному режимі, СОД — 60 Гр на грудну залозу і 40–45 Гр — на зони регіонарного метастазування. У всіх хворих діагноз верифікований морфологічно.

Активним компонентом препарату «Бальзам 911» є масло таману, яке виявилось унікальним за жирнокислотним складом (воно містить лінолеву, пальмі-

тинову, стеаринову і олеїнову кислоти). Під впливом ліпаз у шкірі відбувається вивільнення з тригліцеридів масла вільних жирних кислот. Лінолева і олеїнова кислоти цілком впливають на шкіру. Серед усіх жирних кислот в тканинах шкіри на частку олеїнової кислоти припадає понад 50 %.

Ця суміш жирних кислот відіграє ключову роль у формуванні структури мембран клітин шкіри, вбудовується в ушкоджені ділянки рогового шару шкіри, змінюючи метаболічні процеси.

Масло містить також унікальну жирну кислоту, яка більш ніде не зустрічається — калофілієву, нестероїдний протизапальний агент — калофілолід, кумарини і дигідроксикумарини, стероли, натуральні ксантони, фриделін, неофлавоноїди. Завдяки цим компонентам масло таману має виражі антибактеріальні та проти-запальні властивості.

Ушкодження оцінювалися за 4-бальною шкалою SOMA LENT (1995 р.) з урахуванням ступеня тяжкості проявів ураження.

При вивченні токсичності ПТ у хворих на рак грудної залози з боку шкіри і підшкірної клітковини відзначено, що в групі із застосуванням досліджуваного препарату у всіх були різні клінічні прояви шкірної токсичності у вигляді сухості, гіперчутливості шкіри, лущення, слабкої еритеми (I ступінь токсичності), які розвивалися у пацієнток на третьому-четвертому тижнях опромінювання. Продовження ПТ сприяло подальшому збільшенню ступеня вираженості променевої реакції на 5–6-му тижнях у вигляді помірного набряку і гіперемії, транзиторної пігментації і наявності телеангіоектазій (II ступінь токсичності) у 18 з 20 пацієнток (90,0 %). Променивих реакцій III та IV ступенів у даній групі не спостерігалось. Всі хворі закінчили запланований об'єм опромінювання до СОД 60 Гр без перерви курсу лікування. Додатково жодних медикаментозних препаратів не застосовували.

У контрольній групі променева реакція шкіри I і II ступеня спостерігалася у 9 з 10 хворих (90,0 %) до кінця 2–3-го тижнів опромінювання. При подальшому лікуванні у 7 з 9 хворих спостерігали посилення променевої реакції у вигляді болю, вираженої еритеми, появи мокнучого дерматиту (III ступінь токсичності), що призвело до необхідності перервати опромінювання; СОД на той момент склала 40 Гр. Після купірування променевої реакції, що зайняло в середньому 10 діб, ПТ була продовжена до запланованої СОД 60 Гр.

Таким чином, профілактичне застосування препарату «Бальзам 911» є дієвим методом зниження токсичності ПТ шкіри і підшкірної клітковини, що проявляється у пізнішому виникненні променивих реакцій, зниженні ступеня їх тяжкості і дає можливість провести ПТ в запланованому об'ємі.

Все зазначене вище дозволяє рекомендувати досліджуваний препарат як ефективний радіопротектор шкірних реакцій у практичну роботу радіологічних відділень.

Література

1. Осложнения лучевой терапии у онкологических больных / Иваницкая В.И., Кисличенко В.А., Геринштейн И.Г., Якимова Т.П., Киношенко Ю.Т. — К.: «Здоров'я», 1989.
2. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения. — М.: Медицина, 1985. — 239 с.
3. Кулініч Г.В. Лікування променивих ушкоджень шкіри (огляд літератури та власних досліджень) // Журн. АМН України. — 2005. — №3. — С. 540–554.
4. Мороз В.А. Діагностика і лікування місцевих променивих ушкоджень після променевої терапії та радіаційних аварій: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 2001.
5. Барабой В.А. Лечение местных лучевых повреждений кожи и слизистых оболочек — некоторые аспекты / Радиобиол. съезд: Тез. докл. (Киев 20–25 сент. 1993 г.) — Т.1. — С. 73–74.
6. Mike E. Robbins, Debra I. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2006 — Vol. 64, №1. — P. 6–12.

И.Г. Тарутин, Г.В. Гацкевич

ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск, Беларусь

Принципы технического обеспечения лучевой терапии в XXI веке

The principles of radiation therapy technical provision in the 21st century

В настоящее время во всем мире общепризнано мнение о том, что техническое оснащение отделения лучевой терапии (ЛТ) как дистанционной, так и контактной аппаратурой должно быть комплексным. Облучающие установки, являясь главным элементом комплекса, сами по себе не решают проблемы качества и повышения эффективности ЛТ [1].

Сейчас радиотерапевтические комплексы уже разработаны и продолжают совершенствоваться различными мировыми большими и малыми фирмами, научными коллективами и отдельными специалистами.

В состав радиотерапевтических комплексов, помимо аппаратов для дистанционного и контактного облучения пациентов, обязательно должны входить компьютерные рентгеновские томографы, симуляторы, мощные системы планирования облучения, дозиметрические приборы, различное вспомогательное оборудование для создания нерегулярных полей облучения, наборы различных фиксирующих приспособлений и т.п.

Основными международными требованиями, предъявляемыми к таким комплексам, являются наличие сертификатов Международной электротехнической комиссии и Международной организации стандартизации, которые свидетельствуют о высоком качестве поставленного оборудования. Любой аппарат, прибор, устройство должны иметь такие сертификаты. Во многих странах СНГ условие наличия этих сертификатов включено в законодательные и другие нормативные акты и документы.

Современная техника ЛТ с каждым годом становится все сложнее. Медицинские ускорители электронов комплектуются многопластинчатыми диафрагмами вплоть до 160 пластин, отдельно управляемых автоматически, системами: регистрации порталных изображений; рентгеновского контроля облучения в реальном масштабе времени; стереотаксического облучения малых мишеней в голове и теле пациента и многим другим. Реализация такой сложной техники оказалась возможной при использовании интегральной микроэлектроники, точной механики и оптики. Все это привело к тому, что техническое обслуживание аппаратов, входящих в радиотерапевтический комплекс, требует специальной подготовки ремонтного персонала, проходящего обучение в сервисных центрах фирм-поставщиков оборудования.

Как правило, технический персонал клиник такой подготовкой не обладает. Поэтому клиники вынуждены переходить на фирменное сервисное обслуживание новой техники по контрактам. При этом меняются функциональные обязанности клинических инженеров и техников, которые ранее сами могли ремонтировать аппараты и приборы радиологических отделений. Теперь на них возлагаются функции проведения регламентных работ по тестированию аппаратов перед их применением для облучения больных, предварительная оценка возникающих неисправностей, устранение простейших из них, контроль качества работы аппаратов по утвержденным протоколам.

Существенно усложнилась работа той части технического персонала, которая теперь стала называться медицинскими физиками. Новые методики ЛТ потребовали создания более сложных программных пакетов для оптимального выбора условий облучения и, соответственно, более мощных вычислительных средств. Работа на таких системах потребовала более высокой квалификации физиков. Более сложными стали и проводимые ими дозиметрические измерения. Современные требования к отпуску заданной поглощенной дозы пациентам с погрешностью не более 5% заставляют физиков добиваться погрешности на уровне 1–2%. Для соблюдения такой высокой точности необходимо иметь как прецизионные клинические дозиметры, так и качественные методики измерений.

В итоге техническим специалистам приходится нести более высокую и более сложную нагрузку в отделениях ЛТ по сравнению с той, которую они несли еще 10 лет назад.

В чем же заключается более высокая нагрузка технического персонала?

Контроль качества всего радиотерапевтического оборудования является составной частью гарантии качества ЛТ — системы мероприятий по соблюдению качества всего технологического процесса ЛТ. Поскольку аппараты для облучения больных являются главным элементом в процессе лучевого лечения, проверка качества их работы имеет особое значение для достижения успешного результата. Главной целью этого контроля является поддержание характеристик

терапевтических пучков излучения, в любой момент времени соответствующими тем значениям, которые были определены при приемке аппарата в клиническую практику.

Контроль качества разделяется на ежедневный, недельный, кварталный, годовой и проводится в строгом соответствии с утвержденными протоколами. Для гамма-терапевтических аппаратов необходимо проводить контроль качества после смены источника излучения.

Очень сложен контроль качества новых медицинских ускорителей электронов. Контроль многопластинчатых диафрагм, систем: регистрации порталных изображений; синхронизации облучения по дыханию пациентов; стереотаксиса; рентгеновского контроля в реальном времени положения пациентов требует очень тщательной работы технического персонала и длительного времени.

Включает в себя контроль качества и дозиметрическую калибровку в стандартных условиях пучков излучения гамма-терапевтических аппаратов для дистанционного и контактного облучения, медицинских ускорителей (пучки фотонов и электронов), а также рентгенотерапевтических аппаратов для короткофокусной и глубокой рентгенотерапии. Эти измерения также должны проводиться по утвержденным протоколам.

Проведение контроля качества требует достаточно больших затрат времени работы аппаратов, особенно при проведении кварталного и годового регламента, а также дозиметрических измерений. Более того, международные протоколы рекомендуют проведение всех подобных измерений двумя независимыми специалистами во избежание возможных ошибок, что может сказаться на результатах лечения больных. Анализ временных затрат на проведение настоящего контроля качества показывает, что аппараты могут быть выведены из лечебного процесса в течение 30–40 смен в год. Именно поэтому ведущие клиники мира идут на увеличение парка облучательных аппаратов до 8–11 на 1 млн жителей [2].

Медицинские физики в соответствии с опубликованными международными рекомендациями должны обязательно участвовать в процессе предлучевой подготовки на симуляторах, компьютерных рентгеновских томографах, а также на первой укладке пациента на лечебном столе аппарата ЛТ. При проведении больным облучения по сложным методикам IMRT или стереотаксиса физики должны принимать участие в каждом сеансе облучения и при этом проводить *in vivo* дозиметрический контроль отпущенной дозы.

Усложнилась процедура компьютерного планирования облучения пациентов, особенно при использовании сложных его видов. Физикам приходится создавать вместо одного несколько планов облучения, иногда — до 10, из которых лучевой терапевт выбирает, по его мнению, наилучший план.

Усложнилась процедура ведения технической документации в отделении ЛТ. Каждая процедура конт-

роля качества, дозиметрических измерений должна быть завершена заполнением соответствующего протокола, которые хранятся в отделении постоянно. Все такие протоколы должны предъявляться руководящим и контролирующим органам для доказательства высокого качества работы отделения.

Радиационная терапевтическая техника в мире развивается стремительными темпами. Каждые три-четыре года на рынке появляются аппараты с расширенными возможностями облучения. Поэтому существующие протоколы контроля качества должны регулярно пересматриваться и совершенствоваться с учетом появляющихся в стране новых методик ЛТ, реализуемых на закупаемых аппаратах. Создание новых протоколов принадлежит к обязанностям ведущих медицинских физиков страны. Они же должны создавать новые нормативные документы по работе отделений ЛТ, направленные на улучшение системы радиационной безопасности персонала и, обязательно, пациентов. Кроме этого, физики должны отслеживать мировой уровень развития радиационной терапевтической техники и принимать активное участие в подготовке технических заданий и выборе приемлемого аппарата при его закупках для своих лечебных учреждений.

Сложнейшие обязанности, возлагаемые сейчас на медицинских физиков, могут быть выполнены ими только при постоянном повышении квалификации. Необходимо отметить, что ситуация с повышением квалификации технического персонала отделений ЛТ в странах СНГ пока еще далека от желаемой. Именно поэтому уровень развития медицинской физики в наших странах существенно отстает от мирового. Плохо обстоит дело и с подготовкой технических специалистов высшей квалификации. В странах СНГ им защищать диссертации негде. Остается только надеяться на то, что в ближайшие годы эта проблема начнет в наших странах решаться.

Существует сейчас возможность повышения квалификации за рубежом в Западной Европе. В начале 2001 года Европейская ассоциация терапевтических радиологов и онкологов получила финансирование от Европейского Союза на осуществление проекта ESQUIRE — Образование, наука и гарантия качества в лучевой терапии Европы [3]. По этой программе были организованы и осуществляются в последние годы учебные курсы по основным проблемам ЛТ. Среди них:

- эндоваскулярная брахитерапия;
- планирование лучевого лечения: принципы и практика;
- клинические исследования в радиационной онкологии;
- вычисление дозы и мониторных единиц для пучков высокоэнергетических фотонов: основные принципы и применение в современном оборудовании;
- IMRT и другие методы конформного облучения на практике;

роль изображения в определении объема мишени в лучевой терапии;

- физика в клинической ЛТ;
- современная техника брахитерапии (с русским переводом);
- доказательная радиационная онкология: принципы и методы;
- основы клинической радиобиологии.

Продолжительность курсов составляет одну неделю и проводятся они в разных городах европейских стран. Оплата участия в работе курсов дифференцирована. Молодые специалисты платят меньше, чем члены ЕСТРО. Отчеты о работе курсов постоянно публикуются в официальном журнале общества "ESTRO News", выходящем 4 раза в год. Около 100 путевок для участия в работе курсов молодых специалистов оплачивается полностью обществом [4]. Оказывают спонсорскую помощь молодым специалистам — лучевым терапевтам, радиационным физикам, радиобиологам, радиационным технологом в оплате участия в курсах фирмы, производящие оборудование для лучевой диагностики и ЛТ. Еще одной формой обучения, проводимой под эгидой ЕСТРО, являются стажировки молодых специалистов в течение 2–4 недель на рабочих местах в ведущих клиниках мира.

В начале 2005 года МАГАТЭ провело в Вене совещание высокого уровня, на котором обсуждался вопрос создания в странах-членах МАГАТЭ Центров компетенции по радиационной онкологии (ЦКРО). По мнению Агентства, такие центры должны:

- проводить ЛТ, отвечающую лучшим стандартам, которых можно достигнуть при существующем экономическом положении страны;
- являться образцом для остальных радиотерапевтических клиник своей страны;
- осуществлять профессиональное обучение персонала, работающего в ЛТ.

Главными условиями для придания клинике статуса Центра компетенции следует считать наличие всех сертифицированных:

- оборудования;
- врачей и среднего медперсонала;
- физиков и инженеров;
- методик лечения (протоколов);
- методик измерения дозы;
- методик контроля качества;
- протоколов гарантии качества;
- программ тренинга.

Кроме того, одним из главных требований, предъявляемых к таким центрам, является постоянное повышение качества ЛТ. Центром компетенции может считаться клиника, имеющая сертификат ISO 9000 Международной организации стандартизации. Выдача сертификата осуществляется после получения положительного заключения специалистами аудиторских фирм, которые осуществляют проверку центров по стандартам МОС.

Технические специалисты отделения ЛТ должны выполнить основную работу по подготовке клиники к получению такого сертификата.

В настоящее время в ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» ведется подготовка к получению статуса ЦКРО. Уже полностью подготовлен пакет Белорусских протоколов по контролю качества всего оборудования, применяемого в ЛТ, дозиметрической калибровки всех типов облучательных аппаратов [5]. Все документы были подготовлены медицинскими физиками института вместе с техническими специалистами онкологических диспансеров республики.

Литература

1. Тарутин И.Г. Радиационная защита при медицинском облучении. — Минск: Вышэй. шк., 2005. — 335 с.
2. The Modern Technology of Radiation Oncology / Ed. by J. Van Dyk. — Madison, Wisconsin, 1999.
3. Heeren J. // ESTRO News. — 2001. — № 49. — P. 5–6.
4. 100 fellowship to attend ESTRO courses: ESQUIRE project / Ibid. — 2002. — № 52. — P. 10.
5. Тарутин И.Г., Гацкевич Г.В. Контроль качества оборудования для лучевой терапии // Матер. конф. «Физико-технические проблемы гарантии качества лучевой терапии». — Обнинск, 2006. — С.137–138.

І.І. Фефелова, В.Г. Теряник, Н.Т. Нильсен,
В.Н. Сироватський, С.В. Михайлов,
М.Л. Тараненко, С.Ю. Єрмілова

Донецький державний медичний університет
ім. М. Горького,

Донецький обласний протипухлинний центр

Проблеми лікування рецидивного місцево-поширеного базально-клітинного раку шкіри The problems of treatment for local basal-cell skin cancer

Базально-клітинний рак (БКР) шкіри належить до найпоширеніших злоякісних пухлин шкіри і, як у світі, так і в Україні, темпи росту захворюваності на нього не знижуються. Крім того, для 10–20 % хворих характерне багатоосередкове ураження шкіри і збільшення частки первинно-множинного раку. У цієї пухлини низька частота метастазування (0,0028–0,1000 % випадків, D.M. Borel).

За даними ВООЗ, у світі кожні 4 хвилини реєструються нові злоякісні ураження шкіри (Ю.С. Романенко, М.А. Каплан та ін.).

Найтиповішою локалізацією БКР є шкіра обличчя і волосистої частини голови. Розвиток БКР у літньому віці пов'язують з ослабленням імунної системи (Е.С. Снарская, В.А. Молочков), але є окремі випадки виникнення цієї хвороби в молодому і дитячому віці, пов'язані з імуносупресією або генетичними дефектами (синдром базально-клітинного невуса). Зниження імунологічної реактивності, зокрема Т-лімфоцитів, призводить до розвитку багатоосередкового ураження шкіри.

Нині за допомогою імуногістохімічного дослідження можна виявити ранні ознаки злоякісності, схильності пухлини до інвазивного росту і метастазування (Е.С. Снарская, В.А. Молочков).

За останні роки відзначено явну тенденцію до агресивного перебігу БКР, збільшення кількості рецидивів і множинних форм.

За даними Y. Spenser, ризик розвитку рецидиву залежить від 4 факторів: розміру, локалізації, гістологічного типу і виду пухлини (первинна, рецидивна). Діаметр пухлини, менший, від 2 см на обличчі і до 2 см на тулубі відносять до факторів низького ризику. Морфеаподібний, мікронодулярний рак, інфільтративні та поверхнево-поширені форми відносять до факторів високого ризику (I. Wang, B. Banner).

Низька радіочутливість характерна для 2 різновидів макронодулярної форми базально-клітинного раку — солідної і кістозної.

Променева терапія (ПТ) є одним з ефективних методів лікування і залишається методом вибору при лікуванні пухлин шкіри обличчя, волосистої частини голови, забезпечуючи не тільки стійке одужання, але й добрий косметичний ефект. Крім того, ПТ поєднують із хірургічним методом при локалізації пухлин на тулубі. При множинному процесі, рецидивній і місцево-поширеній формах застосовують в комбінації з імунотерапією, хемотерапією (бліоміцин і цисплатин), що дає можливість далі застосовувати ПТ або хірургічні методи лікування.

У Росії використовують парентерально епідермотропний препарат «Проспідін» по 50–100 мг на добу, на курс 2–3 р. Використовують весь арсенал хірургічних методів лікування — висічення пухлини, кріодеструкцію, лазерну деструкцію, кюретаж із подальшою електродисекцією, фотодинамічну терапію, як різновид лазерних технологій, радіохвильову терапію.

Незважаючи на використання різних видів лікування, не завжди вдається одержати стійкий безрецидивний період. За даними різних авторів, рецидиви виникають у 1,5–30,0 % випадків у пацієнтів з місцево-поширеним та рецидивним БКР.

Метою нашої роботи був аналіз захворюваності на БКР у Донецькій області, виявлення причин рецидивування і розробка найбільш раціональної схеми лікування рецидивного місцево-поширеного раку.

У 2006 р. у Донецькій області зареєстровано 1352 випадки раку шкіри. В 98,2 % випадків діагноз морфологічно підтверджений, БКР зустрічався в 59,2 % (801). Захворюваність на БКР на 100 тис. населення складає 19,5 % у чоловіків і 19,8 % — у жінок. У структурі онкологічної захворюваності, як у чоловіків, так і у жінок БКР посідає 5-те місце. Протягом останніх 5 років показник захворюваності зберігається приблизно на одному рівні. Незважаючи на відносно сприятливий перебіг і задовільні віддалені результати, щорічно збільшується кількість хворих, у яких рак шкіри поєднується з раком легень, шлунка, передміхурової залози, меланомою — 31% (281). Осеред-

ки ураження розподілялися за частотою виникнення таким чином (таблиця):

*Особливості локалізації БКР,
зарєєстрованого у 2006 р.*

Локалізація БКР	Кількість хворих	
	абс.	%
Волосиста частина голови	66	8,2
Періорбітальна ділянка	28	3,5
Вушна раковина	39	4,9
Завушна ділянка	24	2,9
Крило і кінчик носа	125	15,6
Носогубна складка	28	3,5
Шкіра щоки	92	11,5
Спинка носа	28	3,5
Шкіра чола	51	6,4
Скронева ділянка	66	8,2
Шкіра: губи	8	0,9
тулуба	199	24,8
кінцівок	47	5,9
Разом	801	100,0

У хворих виявлено такі форми БКР — вузлова (38%), виразково-інфільтративна (27,7%), поверхнево-поширена (21,0%), пігментна (7,3%), багатосередкова (4,0%), склеродермоподібна (2,0%).

Ми проаналізували лікування 67 хворих з рецидивним БКР за період з 1997—2006 рр. У них рецидиви наставали у такі терміни:

- до 6 місяців — у 15 (22,6%);
- від 6 місяців до 1 року — у 20 (29,8%);
- від 1,5 до 2 років — у 18 (26,8%);
- від 6 і більш років — у 14 хворих (20,8%).

При застосуванні ПТ причиною рецидиву стало інфільтративне зростання пухлини, наявність агресивних гістологічних типів, при яких пухлинні клітини проникають у глибокі шари шкіри, підшкірножирову клітковину, м'язи, хрящі, кістки. Рецидиви виникали частіше в місцях із тонким підшкірно-жировим шаром — це волосиста частина голови, носогубна складка, спинка носа, вушна раковина.

При поверхневій формі БКР рецидиви спостерігалися в 2,0% випадків, виразкова — в 11,0%, множинна — в 6,8%. Рецидиви частіше виникали на шкірі голови (92,0%), в ділянці носа (24,0%), вушних раковин (11,0%), носогубній складці (3,0%), періорбітальній ділянці (13,7%).

У результаті вивчення місця розвитку рецидиву встановлено, що 8% з них виникали в центрі післяпроменевого рубця, а у крайовій зоні — 92%. Ми розцінили виникнення рецидиву в центрі рубця як неправильно обрані умови опромінювання, через що ложе пухлини одержувало недостатню тумороцидну дозу. Виникнення ж рецидиву в крайовій зоні є наслідком лікування з недостатньою площею опромінення.

Виникнення рецидивів у ділянці спинки носа, періорбітальній зоні, в ділянці кута ока, носогубній складці, вушній раковині зумовлене нерівномірним дозним розподілом унаслідок нерівної опромінюваної поверхні. При даних локалізаціях більш раціонально застосувати лазерокоагуляцію, що не дає ускладнень і може застосовуватися при лікуванні БКР у місцях із близько підлеглою хрящовою або кістковою тканиною.

Рецидиви на тулубі зумовлені більш частим розвитком інфільтративних форм, при цьому при ТЗ—Т4 доцільніше обрати комбінований метод — поєднання хірургічного лікування з перед- або післяопераційним курсом ПТ. Застосування поєданого курсу ПТ, при пухлинах ТЗНОМО, призводило до виникнення рецидивів у найближчі 3—5 років у 19% хворих. Променеве лікування здійснювали за такою методикою.

На 1-му етапі дистанційна ПТ з тангенціальних полів РОД 2,5 Гр СОД 45 Гр, або РОД 3 Гр СОД 30—33 Гр, через 2 тижні при регресії пухлини на 50—60%, значному зменшенні інфільтрації підлеглих тканин, застосовується близькофокусна рентгенотерапія РОД 5 Гр до СОД 20 Гр (за 2 етапи СОД 70 Гр).

При цьому було досягнуто повного клінічного одужання протягом першого року у всіх пролікованих хворих.

Невдачі ПТ при лікуванні БКР волосистої частини голови пов'язані з їх радіорезистентністю, схильністю до місцево-деструктивного росту. При пухлинах понад 2 см більш ефективним є хірургічний метод.

При склероподібній, кістозній, солідній формах кращі результати дає хірургічне лікування, оскільки такі форми новоутворів радіорезистентні.

Особливе місце посідає лікування рецидивного місцево-поширеного раку. Ми проаналізували лікування 27 хворих досліджуваної групи з рецидивними формами раку, перебіг якого відрізняється агресивністю і має розповсюджений характер. У 15 осіб лікування почали з ПХТ — призначали комбінацію блеомицину з препаратами платини. Хемотерапію супроводжували імуномодулювальним лікуванням: призначали парентерально лаферон, реальдерон, інтрон-а протягом 10 днів. Імунотерапія знижувала імуносупресорну дію хемопрепаратів і сприяла регресу пухлини, впливаючи патогенетично через імунну систему. Через два тижні після зменшення пухлини (її розмірів і ступеня інфільтрації підлеглих тканин) проводили ПТ — радикальний курс ДПТ із тангенціальних полів у два етапи методом динамічного фракціонування (3 фракції щодня РОД 4Гр, наступних 9 фракцій РОД 2Гр, через 2 тижні лікування проводили за цією же схемою). При наявності залишкової пухлини — оперативне лікування, за необхідності — зі шкірною пластикою. У двох хворих з рецидивним виразково-інфільтративним БКР у ділянці носогубної складки лікування почали з внутріартеріальної ПХТ (катетеризація артерії Facialis із введенням препаратів

за схемою: циклофосфан 1,8 г, метотрексат 1,17 г, 5-фторурацил 2,2 г), через 3 тижні — курс ДПТ за схемою динамічного фракціонування, з подальшою операцією в клініці щелепно-лицевої хірургії. У цій групі хворих (17 осіб) клінічного одужання досягнуто протягом найближчих 5 років. У решти 10 хворих, яким використовували тільки ПТ за радикальною програмою або в поєднанні з хірургічним утручанням, досягнуто клінічне одужання в 59,2 % протягом 2 років. У 40,8 % на 70 % зменшилися розміри пухлини.

Порівняльна оцінка частоти і причин рецидивів дозволяє зробити висновок, що для вибору найефективніших схем лікування БКР необхідний індивідуальний підхід до лікування, який ураховує не тільки величину первинної і рецидивної пухлини, але і її локалізацію та гістоструктуру.

Більш перспективним методом лікування рецидивних місцево-поширених форм БКР з агресивним перебігом є хемопроменевий метод з парентеральною імунотулювальною терапією.

С.М. Філіппова

Ду «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України», Харків

Неврологічні ускладнення променевої терапії в онкологічних хворих: фактори ризику, медикаментозна корекція

Neurological complications of radiation therapy in cancer patients: risk factors and medication correction

Променева терапія (ПТ) хворих на злоякісні новоутвори, коли в зону променевого впливу потрапляють структури центральної та периферичної нервової системи, може ускладнюватися тяжкими неврологічними порушеннями: лейкоенцефалопатіями, променевими мієлопатіями, плексопатіями [1, 2]. Водночас у процесі ПТ і у післяпроменевий період у пацієнтів нерідко спостерігаються неврологічні ускладнення опосередкованого характеру, зумовлені складними механізмами рефлекторних та нейрогуморальних взаємодій. Ці ускладнення обтяжують перебіг основного захворювання, негативно впливають на якість життя онкологічних хворих [3]. У зв'язку з цим метою роботи стало вивчення характеру неврологічних розладів, а також оцінка ефективності їх профілактики та лікування у хворих із різною локалізацією онкологічного процесу в ранній та віддалений періоди після ПТ.

Обстежено 120 пацієнтів: 45 хворих на рак грудної залози (РГЗ), 25 — на рак геніталій (РГ) та 50 — на рак щитоподібної залози (РЩЗ) (папілярна й фолікулярна форма). Із загальної кількості 40 осіб (25 — РГЗ, 15 — РГ) обстежено на етапі ПТ, 30 (20 — РГЗ, 10 — РГ) — через 6 місяців, 50

(РЩЗ) через 5–7 років після завершення ДГТ. Проводили ПТ хворих на РГЗ та РГ за стандартизованими методиками. Із 50 пацієток із РЩЗ (у післяопераційному періоді), ДГТ з подальшими курсами радіодотерапії проведено 16, ДГТ — 10, радіодотерапію — 24 особам. Дослідження включало вивчення анамнестичних даних, семіотики захворювання із використанням уніфікованих Карт неврологічного дослідження, а також неврологічного статусу, і стану церебральної гемодинаміки методом РЕГ.

Аналіз результатів дослідження показав, що у більшості пацієнтів у процесі ПТ розвивалася неврологічна патологія, яка проявлялася астеничним синдромом різного ступеня вираженості (100 %), синдромами вегетосудинної дистонії (ВСД) (48,0 % хворих на РГЗ, 33,3 % — РГ), неврастенічним (64,0 % — РГЗ, 53,3 % — РГ), та вестибулярним (16 % — РГЗ, 40 % — РГ). Найбільшою вираженістю ці порушення досягали в середині курсу лікування. Відзначено більшу частість і вираженість синдрому ВСД (як перманентного, так і пароксизмального варіантів) у хворих на РГЗ. Це може пояснюватися, зокрема, тим, що в межі опромінення у даної категорії хворих підпадають важливі рефлексогенні зони: судинно-нервові пучки шийно-грудного відділу, а також сегментарний відділ вегетативної нервової системи.

За даними РЕГ у більшості спостережень (70 %) переважав гіпертонічний тип реограм, у 60 % пацієнтів мали місце ознаки утруднення венозного відтоку.

Відзначено обтяжуючий вплив супутньої неврологічної патології на частість виникнення та тяжкість перебігу неврологічних ускладнень. Так, найбільш клінічно значущі прояви синдромів ВСД, астеновегетативного, неврастенічного, як правило, відзначали у пацієнтів із вегетосудинною дистонією (14), наслідками нейроінфекції (6) та ЧМТ (3 випадки) в анамнезі. Їм були властиві більш яскраві і стійкі прояви вегетативної дисфункції і необхідність медикаментозної корекції.

У хворих на РГ у процесі ПТ відзначено більшу частість та вираженість проявів дисциркуляторних порушень головного мозку — вестибулярний та вестибуло-атактичний синдроми. В даному випадку саме в цій групі переважали пацієнти похилого віку (40 %), у яких на попередніх етапах обстеження діагностовано дисциркуляторну енцефалопатію II ст. на фоні гіпертонічної хвороби та (або) церебрального атеросклерозу. У 3 пацієнтів у процесі променевого лікування розвинулися транзиторні ішемічні атаки (ТІА), у 2 — гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК). В разі виникнення ТІА променеве лікування переривали на термін до 5–7 діб з обов'язковим проведенням симптоматичної терапії. Розвиток ГПМК призводив до дострокового припинення спеціального лікування.

Зважаючи на негативний вплив супутньої неврологічної патології, хворим із дієнцезальним та лікворно-гіпертензивним синдромами в анамнезі признача-

ли: вегетотропні препарати (беласпон, піроксан), сечогінні (тріампур, урегит), седативні (адаптол, нервохель) та ноотропні (луцетам, мемоплант) засоби. Пацієнти з проявами дисциркуляторної енцефалопатії в анамнезі потребували превентивного лікування із призначенням вазоактивних, метаболічних, седативних препаратів у терапевтичних дозах.

Відзначено, що превентивне медикаментозне лікування сприяло зменшенню кількості пацієнтів із неврологічними ускладненнями на 25–30%. До того ж, клінічні прояви низки симптомів (особливо цефалгічного, вестибулярного, неврастенічного) у них були менш виражені, ніж у пацієнтів, яким це лікування не призначали.

У 30% обстежених хворих на РГЗ та РГ після завершення ПТ виявлено синдроми: ВСД, астеновегетативний та неврастенічний. У цей період пацієнтам призначали препарати ноотропної дії, седативні засоби рослинного походження.

Водночас у більшості хворих на РЦЗ формувалися стійкі неврологічні синдроми: лікворно-венозної дисциркуляції (60%), вестибуло-атактичний (40%), дієнцезальний (50%), неврозоподібний (неврастенічний, астено-іпохондричний, тривожно-фобічний, 80%) та корінцевий (70%). У пацієнтів із гіпотирозом тяжкого ступеня та атирозом неврологічні розлади мали тяжчий перебіг, характеризувалися розвитком синдрому панастенії, а також міопатичного синдрому легкого та середнього ступеня. Відмічено переважання частоти й інтенсивності проявів вегетосудинних пароксизмів, вестибулярного, корінцевого синдромів та неврозоподібних порушень у пацієнтів, комплексне лікування яких включало ДГТ і курси радіоїодотерапії.

Із 50 обстежених 22 визнані інвалідами III–II групи (при цьому ознак рецидиву пухлини у них не виявлено). Перебіг неврологічної патології у більшості спостережень (60%) відзначався прогресивно-ремітуючим характером.

Пацієнтам з даною патологією призначали повторні (два рази на рік) лікувально-профілактичні медикаментозні курси з урахуванням характеру провідної неврологічної симптоматики. При цьому перевагу віддавали вазоактивним препаратам (трентал, серміон, кавінтон), препаратам метаболічної дії (мемоплант, мілдронат, гліцин), антиоксидантам (мексидол, актовегін), антиконвульсантам (фінлепсін). Беручи до уваги частість емоційних розладів у даного контингенту хворих, призначали малі транквілізатори (гідазепам, фенібут), антидепресанти у невеликих дозах (амітриптилін), «м'які» нейролептики (сульпірид, соннапакс) на термін до 1,5–2,0 місяців із подальшим прийомом седативних препаратів рослинного походження. Терапія також охоплювала використання нестероїдних протизапальних препаратів. Спостереження за хворими, які перебували під динамічним неврологічним наглядом і отримували повторні лікувальні курси, виявило позитивну клінічну динаміку, що проявлялася зменшенням вираженості цефалгічного,

дієнцезального, корінцевого, неврастенічного синдромів.

Таким чином, неврологічні ускладнення у хворих на РГЗ та РГ на етапі ПТ мають переважно функціональний характер. У хворих на РЦЗ у віддалений період після ПТ відзначено формування стійких неврологічних синдромів, що негативно позначається на якості життя пацієнтів. Відзначено обтяжуючий вплив супутньої неврологічної патології на частість виникнення та перебіг неврологічних ускладнень. Превентивне медикаментозне лікування на початку курсу ПТ пацієнтам із супутньою неврологічною патологією зменшує частоту неврологічних ускладнень на 25–30%. Хворі на РЦЗ потребують тривалого неврологічного спостереження і проведення курсової симптоматичної терапії.

Література

1. Schultheiss T.E., Kun L.E., Ang K.K. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1995. — Vol. 31. — P. 1093–1112.
2. Пасов В.В., Бардычев М.С. // *Мед. радиол. и радиац. безопасн.* — 2001. — №5. — С. 71–76.
3. Иваницкая В.И., Кисличенко В.А., Геренштейн И.Г. *Осложнения лучевой терапии у онкологических больных.* — К.: Здоров'я, 1989. — 180 с.

Л.П. Чибісов, Н.С. Сергієнко,
І.Ф. Височина, В.І. Котилевська,
Н.М. Сєрьогіна

Луганський державний медичний університет,
Луганський обласний клінічний онкологічний
диспансер

Хемопротена терапія місцево-поширеного нерезектабельного раку прямої кишки Chemoradiation therapy for local inoperable rectal cancer

Рак прямої кишки (РПК) — одна з найпоширеніших форм злоякісних новоутворів. Незважаючи на доступність органа для дослідження (огляд, пальпація, ендоскопічні, променеві методи) дуже часто злоякісний пухлинний процес виявляють у за давних стадіях розвитку, коли радикальне комбіноване лікування вже досить проблематичне.

Дані літератури [1–4] й наші власні дослідження дозволяють дещо обережно висловитися про можливість оптимізації шляхів розв'язання проблеми лікування даної категорії хворих. Отже з цією метою ми вирішили поділитися своїм досвідом. Протягом 2005–2006 рр. у відділенні променевої терапії № 1 Луганського обласного клінічного онкологічного диспансеру променеву терапію (ПТ) одержали 45 пацієнтів з місцево-поширеним нерезектабельним РПК. У спостережуваній групі пацієнтів (переважно чоловіків віком 22–82 роки) пухлинний процес виявлено в Т₃ або Т₄ стадії, ознаки місцевого й віддаленого метастазування не були встановлені. Всі пацієнти одержали ПТ у режимі стандартного фракціонування, сумар-

на осередкова доза (СОД) 60 Гр. Частина хворих (15 осіб), що склали I групу, поряд із ПТ отримували кселоду per os 1000 мг на добу. Решта (30) пацієнтів (II група спостережень) одержували ПТ в класичному варіанті.

В першій групі спостережень пухлинний процес локалізувався в 13 осіб у середньоампулярному і в 2 — у нижньоампулярному відділах прямої кишки. У другій групі в більшості випадків (20) виявлено місцево-поширений РПК верхньоампулярного відділу, по 5 осіб з нижньо- і середньоампулярним ураженням прямої кишки.

Порівняльний аналіз отриманих результатів ми проводили по двох основних, на наш погляд, простих і інформативних, групах критеріїв — переносність і ефективність променевої терапії.

Результати переносності ПТ, що оцінювалася з огляду на такі ознаки токсичності, як нудота, цистит, ректит, анемія, лейкопенія, епідерміт, а також ступінь їх вираженості (I—II та III—IV) представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Порівняльна оцінка токсичних реакцій при радіомодифікованій і традиційній радіотерапії нерезектабельного раку прямої кишки

Показник прояву токсикозу, ступінь вираженості	Протокол лікування			
	60 Гр/ 30 фр. + кселода (n = 15)		60 Гр/ 30 фр. (n = 30)	
	абс.	%	абс.	%
Нудота				
I—II	2	13	3	10
III—IV	—	—	—	—
Цистит				
I—II	5	33	9	30
III—IV	1	6,7	2	6,7
Ректит				
I—II	7	46	12	40
III—IV	1	6,7	2	6,7
Анемія				
I—II	4	26	9	30
III—IV	—	—	—	—
Лейкопенія				
I—II	2	13	3	10
III—IV	—	—	—	—
Епідерміт				
I—II	3	20	7	23,3
III—IV	—	—	—	—

Аналіз отриманих даних токсичності в I й II групах спостережень не виявив істотних розбіжностей ($p > 0,05$). Так, нудота серед пацієнтів I групи зустрічалася дещо частіше, що ми більше схильні розцінювати як суб'єктивний фактор (прийом капсул із кселодою). Місцеві променеві реакції (ректит, цистит) частіше відзначалися в I групі спостережень, що, на

наш погляд, пояснюється особливостями локалізації пухлини — середньоампулярний і нижньоампулярний відділи прямої кишки, а отже, більшим ступенем (дозою) опромінення ампули прямої кишки й сечового міхура. В II групі спостережень схожі явища реєструвалися з меншою частотою й ступенем вираженості. Ми схильні пояснювати це тим, що в 2/3 випадків пухлина локалізувалася у верхньоампулярному відділі, а отже вплив випромінювання на сечовий міхур був істотно меншим. Стосовно загальних променевих реакцій (анемія, лейкопенія), а також частоти й ступеня епідерміту — істотних розбіжностей в I й II групі спостережень не відзначалося.

Ефективність ПТ оцінювали за такими критеріями, як ступінь резорбції пухлини, а також перехід у резектабельну стадію. Отримані відомості про ефективність лікування наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Порівняльна оцінка результатів лікування при радіомодифікованій і традиційній радіотерапії нерезектабельного раку прямої кишки

Ефективність лікування	Протокол лікування			
	60 Гр/ 30 фр. + кселода (n = 15)		60 Гр/ 30 фр. (n = 30)	
	абс.	%	абс.	%
Ступінь резорбції				
< 50%	4	26,7	13	43,3
> 50%	10	66,7	14	46,7
Стабілізація	1	6,7	3	10
Перехід у резектабельну стадію	11	73,3	17	56,7

Аналіз цих даних показав, що розбіжності в частоті виявлення перелічених показників серед пацієнтів I й II груп були значними. Так, резорбція пухлини на 50 і більше відсотків у I групі хворих досягла 66,7 проти 46,7 % в II групі. Значною була перевага показника «перехід у резектабельну стадію», що становив серед пацієнтів I групи 73,3 %, тоді як в II групі спостережень він дорівнював тільки 56,7 %.

Виходячи з викладеного вище, ми дійшли твердого переконання, що використання кселоди в процесі ПТ хворих на місцево-поширений нерезектабельний РПК є досить перспективним напрямком у лікуванні таких пацієнтів. Незважаючи на те, що кселода істотно не впливала на переносність радіотерапії і пацієнти не могли уникнути явищ токсичності, було встановлено істотне підвищення ефективності проведеної ПТ, оптимізуючу перспективу можливого радикального комбінованого лікування зазначеної категорії онкохворих.

Література

1. Пат. № 66044А UA, МПК7 Ф61N5/10 Спосіб хрономодульованої хемопроменевої терапії неоперабельних форм раку органів малого таза / О.М. Сухіна, А.В. Свинаренко, О.А. Немальцова, О.А. Міхановський, В.П. Старенький; Інститут медичної радіології

- ім. С.П. Григор'єва АМН України. — 3. № 2003076666; Заявл. 15.07.2003; опубл. 15.04.2004.
2. Пилипенко Н.И., Свиначенко А.В., Сухина Е.Н. и др. Хрономодуляция как способ повышения эффективности химиорадиотерапии злокачественных опухолей // Матер. III съезда онкологов и радиологов СНГ (Минск, 25–28 мая 2004 г.): В 2 ч. — Минск: ОДО «Тонпик», 2004. — Ч.1. — С. 131–133.
 3. Свиначенко А.В., Сухина Е.Н., Насонова А.М., Грищенко Т.П. Дослід лікування нерезектабельного раку прямої кишки із застосуванням хрономодульованої радіохемотерапії // Матер. IV з'їзду Українського товариства радіологів та радіаційних онкологів (Алушта, 27–29 вересня 2005 р.): Харків, 2005. — С. 385–387.
 4. Сенютювич Р.В., Гонца А.О., Штрек П. та ін. Комбінована та комплексна терапія раку прямої кишки. — Чернівці, 2002. — 226 с.

А.В. Чорнобай

Вищий державний навчальний заклад
«Українська медична стоматологічна академія», Полтава

Хемопроменеве лікування хворих на первинно неоперабельний рак прямої кишки **Chemo-radiotherapy for primary inoperable rectal cancer**

Протягом останнього десятиріччя рак прямої кишки (РПК) у структурі онкологічних захворювань в Україні посідає 5–6-те місце (17 випадків на 100 тис.) і характеризується одним з найвищих рівнів щорічного приросту [1]. На жаль, до 40 % хворих звертаються по медичну допомогу, коли пухлина досягає вже значного місцевого поширення (Т4), що обмежує можливості хірургічного лікування [1–4]. Отримання позитивних результатів у цієї категорії пацієнтів неможливе без застосування променевої терапії (ПТ), а останнім часом — хемопроменевого лікування.

У сучасній клінічній онкології прогрес у терапії поширених пухлин прямої кишки нерозривно пов'язаний із пошуками найраціональніших поєднань різних варіантів ПТ з оперативним втручанням. До кінця 90-х років сформувалася думка, що для досягнення максимального ушкодження пухлинних клітин необхідне застосування СОД не менше 40–44 Гр, а для посилення пошкоджуючого ефекту доцільне використання хемопрепаратів [5, 6]. Сьогодні накопичено досить великий досвід застосування при РПК передопераційної ПТ як окремо, так і в поєднанні з радіомодифікаторами (гіпертермія, гіпоксичні газові суміші, метранідазол, а також протипухлинні препарати — 5-фторурацил). При цьому просте нарощування дози опромінення неможливе через небезпеку ушкодження здорових тканин, а з іншого боку, широке використання поєднання хемотерапії з опромінюванням обмежується збільшенням кількості ускладнень такої терапії [3, 5]. Зараз найчастіше під час лікування місцево-поширеного РПК застосовують передопераційні курси дрібнофракційного опромінення

(по 2 Гр до СОД 50 Гр) та методику розщепленого курсу (по 2 Гр до СОД 40 Гр і при наявності позитивного результату — ще 30 Гр до СОД 70 Гр) при цьому як радіомодифікатор використовують 5-фторурацил [6]. Але багато питань, пов'язаних з оцінкою ефективності лікування і визначенням показань до застосування тієї або іншої методики, остаточно не вирішені. Немає єдиного погляду на оптимальну дозу ПТ, можливість застосування хемотерапії, оптимальні терміни оперативного втручання після закінчення ПТ.

Метою нашого дослідження було розробити ефективне поєднання цитостатичної терапії та ПТ для поліпшення результатів лікування первинно неоперабельного РПК.

В дослідження включений 31 хворий на місцево-поширений РПК, локалізований в ампулярному відділі, визнаний первинно неоперабельним. Для уточнення поширеності процесу та визначення раціональної тактики лікування до комплексу обстеження, крім стандартних методів дослідження (пальцеве обстеження, ректороманоскопія з біопсією, іригоскопія, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та малого таза), включено комп'ютерну томографію органів малого таза.

Досліджуваних хворих було розділено на дві групи: 1-шу — 16 пацієнтів, які отримали хемопроменеве лікування (за оригінальною методикою) та 2-гу — 15, які отримали курс дрібнофракційної ПТ з радіомодифікатором 5-фторурацилом. Дані про розподіл хворих представлені в таблиці.

У 1-й групі хворих лікування розпочинали з ендолімфатичної поліхемотерапії (ЕПХТ) за схемою (МРФ) у сумарній дозі: метотрексат — 50 мг, 5-фторурацил — 3,5 г, лейковорин до 150 мг, цисплатин — 30–50 мг. Відразу ж після закінчення курсу ЕПХТ хворим починали курс дрібнофракційної ПТ (по 2 Гр до СОД 40–42 Гр). Опромінення проводили в статичному режимі на апаратах дистанційної гамма-терапії АГАТ-С з чотирьох полів. Перед закінченням ПТ (на 15–17-му сеансі СОД 30–34 Гр) хворим проводили повторний дводенний курс ПХТ, але вже внутрішньо: 5-фторурацил — до 1 г, цисплатин — до 100 мг. Інтервал між курсами хемотерапії становив 14–18 днів. Таким чином, сумарна доза цитостатиків складала: метотрексату — 50 (100) мг, 5-фторурацилу — 5,5 г, цисплатину — 100–150 мг. У 2-й групі опромінювання поєднували з введенням 5-фторурацилу по 500 мг за 1 годину перед сеансом опромінення (сумарною дозою до 5 г). Променеву терапію виконували за такою ж методикою, як і пацієнтам 1-ї групи.

При вивченні безпосередніх результатів лікування за описаними методиками не відзначено збільшення ускладнень під час проведення хемопроменевого лікування. Значні відхилення в об'єктивному статусі були відсутні. Так, показники еритроцитів та гемоглобіну залишалися практично незмінними, а тромбоцитів та лейкоцитів — змінювались незначно (зменшувались на 10–15 % від початкових). Загальна токсична ре-

акція в обох групах не перевищувала I–II ступеня токсичності за критеріями загальної токсичності Американського інституту раку [4, 6].

Пацієнтів обох груп оглянули через три тижні (час, необхідний для реалізації цитостатичного ефекту, стихання променевих реакцій, а також відновлення гемопоєзу) і визначили можливість хірургічного лікування.

Всім хворим проведено операції. Так, у 1-й групі радикальні хірургічні втручання вдалось виконати 14 (87,5 %) пацієнтам, а в 2-й — 9 (60 %) (статистична різниця вірогідна, $p < 0,05$). Обсяг хірургічних втручань полягав у черевноанальних резекціях (у випадках розташування пухлини не нижче 4 см від сфінктера) та екстирпаціях прямої кишки (за інфільтрації пухлиною сфінктера).

Кількість ускладнень після хірургічного лікування (нагноювання післяопераційних ран, гнійно-запальні процеси в порожнині малого таза, ускладнення з боку дихальної та серцево-судинної системи) та час їх виникнення в обох групах виявилася практично однаковою: в 1-й групі — 27 %, в 2-й — 29 %, що не перевищувало дані літератури [3, 6]. Гнійно-запальні ускладнення (а їх кількість сягала 85 %) були усунуті адекватним використанням антибіотиків та місцевим застосуванням антисептиків.

Ефективність проведеного лікування визначається не тільки клінічною ефективністю (ступенем регресії пухлинних осередків), а, в нашому випадку, переведенням пухлини з неоперабельної в операбельну форму, але й ступенем лікувального патоморфозу у видалених пухлинах. Лікувальний патоморфоз видалених пухлин оцінювали за шкалою, яку запропонував проф. О.К. Галахін із співавт. [4]. Так, під час вивчення морфологічних препаратів видалених пухлин у 1-й досліджуваній групі, лікувальний патоморфоз III–IV ступеня (залишок до 25 % пухлинної паренхіми) визначений у 12 (85,7 %) видалених препаратах, тоді як у 2-й досліджуваній групі тільки в 6 (66,6 %) (статистична різниця вірогідна, $p < 0,05$).

Таким чином, застосування запропонованої методики хемопроменевого лікування первинно неоперабельного РПК дає можливість у 87,5 % пацієнтів перевести пухлинний осередок в операбельну форму із наступним виконанням радикальних хірургічних втручань. Запропоноване поєднання цитостатичної та променевої терапії не веде до збільшення як загальнотоксичних, так і місцевих запальних ускладнень у післяопераційному періоді, викликаючи при цьому в пухлинній паренхімі лікувальний патоморфоз III–IV ступеня.

Література

1. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горюх Є.Л. та ін. // *Рак в Україні, 2004–2005 рр. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби: Бюлетень національного канцер-реєстру України №7.* — К.: Інститут онкології АМН України, 2006. — 104 с.
2. Александров В.Б. *Рак прямої кишки.* — М.: Вуз. кн., 2001. — 164 с.

3. Кныш В.И., Бондарь Г.В., Алиев Б.М. и др. *Комбинированное и комплексное лечение рака прямой кишки.* — М.: Медицина, 1990. — 160 с.
4. *Справочник по онкологии / Под ред. С.А. Шалимова, Ю.А. Гриневича, Д.В. Мясоедова* — К.: Здоров'я, 2000. — С. 438–442.
5. Бердов Б.А., Цыб А.Ф., Юрченко Н.И. *Диагностика и комбинированное лечение рака прямой кишки.* — М.: Медицина, 1986. — 271 с.
6. Канаев С.В. // *Практ. онкол.* — 2002. — Т.3, №2. — С. 123–129.

Т.П. Якимова, О.А. Міхановський,
О.В. Слободянюк, Л.Д. Скрипнік,
І.М. Кругова

ДУ «Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України», Харків

Порівняльний аналіз променевого патоморфозу пухлини у хворих на рак тіла матки залежно від схем передопераційної променевої терапії Comparison of tumor radiation pathomorphosis in patients with uterine body cancer depending on pre-operative radiotherapy protocols

Рак тіла матки (РТМ) — найбільш поширена форма серед злоякісних новоутворів жіночої статевий сфери як в Україні, так і в більшості країн світу, і складає в структурі онкозахворюваності близько 7 %. За даними Національного канцер-реєстру, в Україні за період з 1992 по 2001 р. захворюваність на РТМ збільшилася майже на 54 % і становила 25,6 на 100 тис. населення. Показник 5-річної виживаності при РТМ становить 67,7 %. За останні 10 років однорічна відносна виживаність хворих з місцево-поширеними формами РТМ зросла з 85,1 до 94,3 % і трохи знизилася при за давнених формах захворювання — з 54,6 до 50,9 % [1].

Вивчення закономірностей виникнення пухлин ендометрія, характеру їх органного та позаорганного поширення, а також аналіз причин розвитку рецидивів і метастазів, істотно похитнули думку про відносно «доброякісний» перебіг РТМ. У працях різних авторів було показано, що навіть у межах однієї клінічної стадії захворювання результати лікування можуть варіювати в широких межах залежно від чинників ризику. Серед найбільш прогностично значущих чинників, що впливають на виживаність хворих з даною патологією, — морфологічна будова пухлини та ступінь її клітинної диференцировки [2].

Незадовільні результати променевої терапії (ПТ) пов'язані з відносно невисокою радіочутливістю РТМ. З цих позицій перспективним уявляється вивчення нестандартних режимів фракціонування дози, які враховують клітинну кінетику, а також управління тканинною радіочутливістю шляхом використання різного роду радіомодифікаторів [3].

Клінічна оцінка ефективності комбінованого лікування онкозахворювань у поєднанні з хемопрепаратами, що використовуються як радіомодифікатори, порівняно із класичним методом лікування, неоднозначна: одні дослідники вказують на поліпшення віддалених результатів, інші не знаходять переваг поєднання лікарських препаратів з опромінюванням [4].

Виходячи з вищевикладеного, метою роботи стало проведення порівняльної оцінки патоморфозу раку ендометрія залежно від характеру комбінованого лікування.

Порівняльний патоморфоз раку ендометрія вивчено у 40 хворих віком 54–76 років з I (T1a-cN0M0) та II (T2N0M0) стадіями захворювання, які залежно від характеру лікування, розподілилися на дві групи. До 1-ї увійшли 20 пацієнок, що отримали в передопераційному періоді ПТ без радіомодифікації, до 2-ї — 20, які в передопераційному періоді отримали ПТ в поєднанні з одночасним введенням протипухлинного препарату 5-фторурацилу (5-ФУ).

Передопераційний курс ПТ проводили на апараті РОКУС-М у режимі класичного дрібного фракціонування по 2 Гр на ділянку малого таза і зони регіонарного метастазування сумарною осередковою дозою (СОД) 20 Гр. Методика хемопроменевої терапії включала внутрішні інфузії 5-ФУ у дозі 250 мг за 30 хв до сеансу ПТ. Хірургічне лікування виконували в об'ємі екстирпації матки з придатками. У післяопераційному періоді курс ПТ було продовжено з 10–14-ї доби до СОД 40–46 Гр.

При морфологічному дослідженні в післяопераційному періоді оцінювали гістологічну структуру пухлини, ступінь її диференціювання, глибину інвазії в міометрій за допомогою окулярної лінійки, а також ступінь променевого пошкодження пухлини за розробленою нами методикою [5, 6]. При цьому враховували ступінь регресії пухлини на тканинному рівні за 4-бальною системою в умовних одиницях (умов. од.), об'єм резидуальної пухлини (в %), кількість пухлин з явищами променевого патоморфозу (в %), ступінь дистрофії пухлинних клітин (ПК) в умов. од. і кількість пухлин з дистрофічними змінами в клітинах (у %). Проліферативні властивості пухлини характеризували

на основі обліку мітотичного індекса і кількості патологічних мітозів. Враховували також характер імунних і стромальних реакцій у стромі пухлини і навколишніх тканинах за розробленою нами методикою [5].

Результати морфологічного дослідження показали, що найбільше пухлин мали будову помірнодиференційованої серозної аденокарциноми (50,0 %). Менше за всіх була представлена високодиференційована аденокарцинома (10,0 %) і невелика кількість пухлин, віднесених до низькодиференційованої аденокарциноми (17,5 %). Аденоакантома також була досить рідкою пухлиною і виявлена усього в 12,5 % хворих (табл. 1). Усього в 1 випадку зареєстровано мезодермальну змішану пухлину. Можна було не включати її в групу наших досліджень, але ми залишили це спостереження внаслідок того, що ця пухлина рідко зустрічається в практиці онкогінекологів і її променевий патоморфоз практично не вивчений.

Привертає увагу та обставина, що в 1-й групі хворих після ПТ у жодному випадку не було виявлено ані значної (III ступеня) ані повної (IV ступеня) регресії пухлини на тканинному рівні. У 2-й групі хворих виявлено 1 випадок значного (III ступеня) променевого пошкодження пухлини на тканинному рівні, коли ушкоджується більше за 75 % об'єму пухлинної тканини, і залишаються розрізненими невеликі гніздові скупчення ПК, що, в ряді випадків, не дозволяє верифікувати її гістологічну структуру, а у 2 хворих настала повна регресія пухлини. Порівняльний патоморфоз раку ендометрія з радіомодифікацією 5-ФУ і без неї після ПТ у СОД 20 Гр наведено в табл. 2.

Результати морфологічного дослідження показали, що в 1-й групі променеве пошкодження пухлини на тканинному рівні було виявлене у 8 (40 %), у 2-й — в 14 пацієнок (70 %). Променеве пошкодження на клітинному рівні, тобто дистрофічні зміни ПК виявлені майже у однакової кількості хворих, але ступінь дистрофії ПК у 1-й групі трохи вище. Це можна пояснити більшою регресією пухлин, де були більші дистрофічні зміни клітин.

Пригноблення проліферативної активності ПК в обох групах хворих однакове, як і індекс апоптозу. Ступінь вираженості стромальних клітинних і імунних реакцій у пухлинному ложі в 2-й групі, хоч дещо

Таблиця 1

Розподіл випадків раку ендометрія залежно від гістологічної структури

Група хворих	Гістологічна структура пухлини										Регресія пухлини			
	аденокарцинома						кантома	мезодермальна змішана пухлина		III ступінь	IV ступінь			
	високодиференційована, G1		помірнодиференційована, G2		низькодиференційована, G3									
абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
I (n = 20)	1	2,5	12	30,0	3	7,5	3	7,5	1	2,5	—	—	—	—
II (n = 20)	3	7,5	8	20,0	4	10,0	2	5,0	—	—	1	5,0	2	10,0
Разом	4	10,0	20	50,0	7	17,5	5	12,5	1	2,5	1	5,0	2	10,0

Примітка. n — кількість хворих у групі.

Таблиця 2

Променевий патоморфоз раку ендометрія у хворих з радіомодифікацією променевої терапії і без неї

Група хворих	Ступінь, умов. од.		Мітотичний індекс, ‰	Патологічні мітози, %	Характер стромальних клітинних реакцій, умов. од.	Індекс апоптозу, %
	променевого пошкодження	дистрофії клітин				
1	1,58 ± 0,06	1,45 ± 0,08	5,4 ± 0,030	66,28 ± 4,86	1,67 ± 0,07	0,74 ± 0,15
2	2,09 ± 0,08	1,28 ± 0,09	5,75 ± 0,98	39,75 ± 4,17	2,0 ± 0,16	0,75 ± 0,04
	Об'єм резидуальної пухлини, %	Кількість пухлин				
		з дистрофією клітин, %	з наявністю мітозів, %	з патологічними мітозами, %	%	з апоптозом, %
1	39,50	95,0	100,0	80,0	90,0	80,0
2	52,25	90,0	75,0	55,0	77,78	44,44

Таблиця 3

Залежність ступеня променевого пошкодження пухлини від форми її росту

Кількісна зміна пухлини	Група хворих	Характер росту пухлин								Повна та значна регресія (III-IV ступінь) і некроз пухлини	
		екзофітний		екзоендофітний		ендофітний		у межах слизової оболонки			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Кількість випадків	1	3	15,0	7	35,0	10	50,0	0	0	0	0
	2	5	25,0	5	25,0	7	35,0	1	5,0	3	15,0
Кількість пухлин з регресією	1	2	66,7	4	57,1	3	30,0	0	0	0	0
	2	5	100	3	60,0	3	42,9	1	100	3	15,0
Ступінь регресії, умов. од.	1	2,5		1,5		1,2		—		—	
	2	2,4		1,1		1,9		3,9		3,0–4,0	
Об'єм резидуальної пухлини, %	1	62,5		37,5		31,2		0		0	
	2	59,5		27,5		47,0		97,5		75,0 100,0	

Таблиця 4

Променевий патоморфоз раку ендометрія залежно від способу лікування та гістологічної структури раку

Група хворих	Ступінь, умов. од.		Мітотичний індекс, ‰	Кількість патологічних мітозів, %	Характер стромальних клітинних реакцій, умов. од.	Індекс апоптозу, %
	регресії пухлини	дистрофії клітин пухлини				
Високодиференційована аденокарцинома, G1						
1	—	0,25	5,0	40,00	2,55	0,25
2	2,25	0,50	1,0	—	1,25	—
Помірнодиференційована аденокарцинома, G 2						
1	2,0	1,31	3,56	70,48	1,43	0,42
2	2,45	0,75	4,5	40,74	2,13	0,38
Низькодиференційована аденокарцинома, G 3						
1	—	2,38	7,50	66,67	2,5	0,98
2	1,10	1,88	12,50	72,92	2,5	1,57
Аденоакантома						
1	1,0	3,00	6,0	64,29	1,25	1,92
2	1,5	1,75	2,0	50,0	—	0,67

й вище, ніж у пухлинах 1-ї групи, але виявлений у меншій кількості хворих, а у 22,2 % пацієнток клітинні реакції строми були все ж пригнобилені, що можна пояснити впливом хемотерапії на місцевий імунітет.

Таким чином, ПТ з радіомодифікацією 5-ФУ значною мірою і в більшій кількості хворих, привело до регресії пухлини, а у 2 пацієнток — до повної регресії при збереженні більшості бар'єрних функцій тканин навколо пухлини. Порівняльний аналіз ефективності використовуваних методів лікування при різних формах росту пухлин наведено в табл. 3.

З наведених даних видно, що в 2-й групі хворих з радіомодифікацією курсу ПТ 5-ФУ, була пухлина ендометрія, локалізована в межах слизової оболонки матки, і більше пухлин з екзофітним характером росту. У зв'язку з цим великого значення набувають дані про поширеніше променево пошкодження раку і більшу кількість випадків з регресією пухлини і дистрофією ПК у 2-й групі хворих при ендофітному і змішаному (ендофітно-екзофітному) характері росту раку ендометрія. При цьому об'єм резидуальної пухлини при ендофітному характері росту був більшим у 2-й групі, порівняно з цим показником у 1-й. Об'єм резидуальної пухлини при екзофітній формі росту пухлини практично однаковий, а при змішаній (екзофітно-ендофітній) — більший у 1-й групі хворих. Це може свідчити про те, що ріст таких пухлин може бути агресивнішим.

У табл. 4 наведено дані про променевої патоморфоз раку ендометрія залежно від гістологічної структури пухлини і ступеня її диференціювання. Як бачимо, ступінь променевого пошкодження на тканинному рівні всіх видів пухлин більш значний у хворих з радіомодифікацією передопераційного курсу ПТ, порівняно із групою без радіомодифікації 5-ФУ. Проліферативна активність пухлини ендометрія більш пригнічена у хворих 2-ї групи з аденокарциномою високого ступеня диференціювання і аденоакантомою. У пацієнтів з аденокарциномою низького ступеня диференціювання мітотична активність пригнобиlena більше в групі без радіомодифікації 5-ФУ.

В динаміці характеру стромальних клітинних реакцій і індекса апоптозу залежності від ступеня диференціювання пухлини і методу лікування не виявлено, але він зростає в міру зниження ступеня диференціювання пухлин, що свідчить про більшу імуногенність цих пухлин. Загалом, підбиваючи підсумки аналізу ефективності методів лікування, що порівнюються, необхідно відзначити недостатню ефективність променевого впливу на пухлину при використанні СОД в 20 Гр. Більш оптимальним є комплексний метод, що включає ПТ у поєднанні з 5-ФУ. Це можна пояснити тим, що пухлин з низьким ступенем диференціювання небагато, а окремі з них у хворих 2-ї групи мали мітотичний індекс до 24 %.

Таким чином, ПТ раку ендометрія в СОД 20 Гр призводить до слабковираженого променевого пошкодження пухлин як на тканинному, так і на

клітинному рівні. Радіомодифікація передопераційного курсу ПТ 5-ФУ призводить до посилення ступеня променевого пошкодження пухлини на тканинному рівні, у 5 % — до значної, майже повної регресії і у 10 % випадків — до повної регресії пухлини. Ступінь променевого пошкодження пухлини у хворих з радіомодифікацією передопераційного курсу 5-ФУ не залежить від форми росту і гістологічної структури пухлини.

Література

1. Михановский А.А. Клинико-экспериментальное обоснование применения криодеструкции опухоли в хирургическом, комбинированном и лучевом лечении больных раком тела матки: Дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.07. — Институт экспериментальной онкологии и радиологии. — К., 2003. — 277 с.
2. Крикунова Л.И. // *Практ. онкол.* — СПб, 2004. — Т. 5, № 1. — С. 33-39.
3. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. // *Рос. онкол. журн.* — 2000. — № 1. — С. 21-24.
4. Blanke C., Ansari R. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1995. — Vol. 13, № 6. — P. 1425-1429.
5. Якимова Т.П. Иммуноморфологические критерии оценки эффективности и прогнозирования предоперационной лучевой терапии рака молочной железы // *Информ. письмо.* — К., 1982. — № 2. — 1 с.
6. Якимова Т.П. Морфологические критерии оценки эффективности лучевого лечения и прогноза при раке молочной железы // *Информ. письмо.* — К., 1986. — № 2. — 1 с.