

М.І. Пилипенко

Інститут медичної радіології

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

### Радіотерапія непухлинних захворювань у світі

#### Radiotherapy for non-tumor diseases in the world

В останні роки у Західному світі знову підвищується інтерес до радіотерапії непухлинних захворювань. У Брюсселі (Бельгія) під егідою ESTRO і EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) 10–13 жовтня 1999 р. відбулася Конференція «Радіотерапія доброякісних захворювань: сучасний стан і можливі перспективи». Були розглянуті такі питання:

- карциногенез, радіобіологія і методологія;
- соціоекономічні та правові проблеми;
- хвороба Гревса;
- птеригій і сіалорея;
- макулярна дегенерація;
- хвороби шкіри;
- келоїди, контрактура Дюп'юїтрена;
- хвороба Пейроні;
- гетеротопні кісткові утвори;
- болісні артрити;
- хвороби судин.

Під егідою ESTRO у липні 1996 р. у 1348 закладів світу, які значились у списках цієї організації 1995 р., був розісланий питальник щодо використання в них радіотерапії при непухлинних захворюваннях. У першому турі отримано відповіді з 314 закладів (23,3%), повідомлені на щорічній конференції ESTRO того ж року у Відні. У грудні 1996 р. вдруге були розіслані питальники до закладів, з яких не надійшли дані після першого туру. Загалом було одержано 508 (37,7%) відповідей за два тури.

Аналіз даних, згрупованих за регіонами світу, дав такі результати.

У Західній Європі відповіли 120 (21%) із 380 закладів. Найакуратнішою виявилась Північна Ірландія — 100%; далі йшли: Нідерланди — 59%, Бельгія — 42%, Франція — 29%, Велика Британія — 21%.

По Центральній Європі одержано такі дані: Швейцарія — 100%, Австрія — 59%, Німеччина — 45%. Загальна кількість відповідей — 52%.

Східну Європу (всього 12 країн) представили: Естонія — 50% (1 відповідь з 2), Словачія — 50% (5 з 10); Чехія — 47% (14 з 30), Угорщина — 46%, Україна 14% (1 із 7, Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва), Федеративна Росія — 15% (2 з 13). Привертає увагу велика кількість центрів у Чехії — 30.

Південну Європу представили 7 країн: Мальта — 100% (1 з 1), Монако — 100% (1 з 1), Турція — 53% (8 з 15), Італія — 28% (110 центрів), Португалія — 22%.

Північну Європу представили: Норвегія — 100%, Швеція — 75%, Фінляндія — 69% і Данія — 45%. Таким чином, Північну Європу мож-

на характеризувати як найдисциплінованіший регіон Європи.

Північну Америку представили: Канада — 77%, США — 25%.

Східний світ (опитано 10 країн): Австралія — 50%, Гонконг — 57%, Індія — 53%, Японія — 33%, Нова Зеландія — 43%; Шрі-Ланка та Індонезія мають по 1 опитаному центру, які надали відповіді.

В Африці, на Середньому Сході, у Південній і Центральній Америці всього опитано 9 країн із середньою кількістю відповідей 57%.

Розглянуто частість використання променевої терапії (ПТ) при 28 доброякісних розладах у радіотерапевтичних центрах (РТЦ) різних регіонів світу відповідно до їх попереднього розподілу.

У Західній Європі ПТ найчастіше використовують для лікування гетеротопних кісткових утворів, офтальмопатії Гревса та келоїдів.

У Центральній Європі РТЦ вдаються до ПТ у порядку зниження частоти при офтальмопатії Гревса, келоїдах, артрозах, гетеротопних кісткових утворах, тендовагінітах тощо.

У Східній Європі ПТ використовують переважно при артрозах, артритах, тендовагінітах, бурситах, келоїдах.

Найчастішими показаннями до ПТ у Південній Європі є: офтальмопатія Гревса, келоїди, десмоїдний агресивний фіброматоз, птеригій, ангіоми, а у Північній Європі — келоїди, офтальмопатія Гревса, гістіоцитоз, артеріовенозні вади та десмоїдний агресивний фіброматоз.

У Північній Америці — Канаді і США разом — ПТ застосовують переважно при офтальмопатії Гревса, гетеротопних скостеніннях та келоїдах, а окремо у США — дещо інший розподіл показань: бурсити, десмоїдний агресивний фіброматоз, гетеротопні скостеніння, гнійні гранульоми, адамантіноми.

Майже однаковий характер розподілу частоти ПТ при незлоякісних процесах — на Сході, в Африці та Південній Америці: келоїди, десмоїдний фіброматоз, офтальмопатія Гревса, ангіофіброми носоглотки, гістіоцитоз, гемангіоми, артеріовенозні вади.

Дуже значно відрізняється величина дози, яку призначають при однакових патологічних станах у різних РТЦ. Так, при артрозах сумарна доза коливається від 2,5 до 12 Гр, при хворобі Гревса — від 5 до 25 Гр і більше, при келоїдах — від 5 до 30 Гр і більше.

Автори завершують аналіз даних думкою, що радіотерапевтична спільнота має нести відповідальність за безпечне використання ПТ при непухлинних захворюваннях у світі. Потрібні багаточисленні дослідження для прийняття обґрунтованих рекомендацій.

### Література

Teer J.W.H., van Houtte P., Davelar J. // *Radioth. a. Oncol.* — 1998. — Vol. 48. — P. 249–257.

О.О. Акуліна, О.А. Немальцова  
Харківська медична академія післядипломної  
освіти (Харків)  
Обласний онкологічний диспансер (Харків)

### **Радіомодифікатори в променевої терапії хворих на місцево-поширений рак шийки матки**

### **Radiomodifiers in radiotherapy in patients with locally disseminated cervical cancer of the uterine cervix**

За даними ВООЗ, щорічно в світі реєструють понад 50000 нових хворих на рак шийки матки (РШМ), причому 75% із них припадає на країни Азії, Африки і Латинської Америки, що розвиваються, і 25% — на економічно розвинені країни Європи та Північної Америки.

Частість захворюваності у різних регіонах та країнах СНД коливається незначно — 8–15 випадків на 100 тис. жіночого населення. Втім, слід відзначити, що незважаючи на масові профілактичні огляди та щорічну диспансеризацію, у кожної третьої, а інколи і другої хворої вперше виявляють дану патологію вже в III–IV стадії. Частість цього новоутворення у 80-ті роки в пацієток у віці до 35 років (Е.Г. Новикова, 1992) складала 1,6–7%. Останніми роками як у нашій країні, так і за кордоном відзначають зростання кількості цервікальних неоплазій серед молодих жінок у віці 18–35 років, що пов'язують із застосуванням оральних контрацептивів та курінням (С.Я. Максимов, 2000). Серед хворих репродуктивного віку I стадія процесу трапляється значно рідше, а III — значно частіше, ніж у старшій віковій групі. У пацієток із РШМ молодого віку пухлини понад 2 см у діаметрі складають 1/3 усіх спостережень, тоді як пухлини невеликих розмірів (до 1 см) трапляються лише у невеликому відсотку випадків (Е.Е. Вишнева, 1999), частість лімфогенного метастазування також відзначається значно частіше у жінок, молодших 25 років (Л.И. Чарквиани, 1998).

Лікування місцево-поширених форм РШМ залишається складною проблемою сучасної онкології, незважаючи на високі результати, досягнуті при променевої терапії (ПТ) цього захворювання. Збільшення осередкових доз, потрібних для вилікування такого поширеного пухлинного процесу, неминуче тягне за собою зростання кількості променевих уражень. Висловлена думка про те, що ефективність ПТ хворих на злоякісні новоутворення близька до своєї межі (Т.С. Рачев, А.Ю. Яковлева, 1990). Тому зараз реальне збільшення ефективності нових способів ПТ є вельми невеликим.

Перспективним рішенням цієї проблеми є розробка нетрадиційних підходів у ПТ, які включають використання різних режимів фракціонування іонізуючого випромінювання та їх поєднання з різними радіомодифікаторами і способом їх введення, а також протипухлинними лікарськими препаратами.

Реалізація в клінічній практиці спрямованої зміни радіочутливості пухлин, як у плані збільшення їх ушкодження, так і для ослаблення ушко-

джувальної дії радіації по відношенню до нормальних тканин, є одним з основних напрямків підвищення ефективності ПТ злоякісних новоутворень.

Протягом останніх десятиріч докладно вивчають радіосенсибілізатори, які впливають на чутливість клітин і тканин до дії іонізуючого випромінювання та змінюють окисно-відновний потенціал ушкодженої клітини. Серед цих препаратів провідне місце посідає диметилсульфоксид (димексид), до нетрадиційних засобів відносять аскорбінову кислоту і вітамін Е.

Диметилсульфоксид (ДМСО) — аморфна сіркоорганічна сполука, яка має окисні та відновні властивості. ДМСО змінює конформацію тканинних білків, утворює хелати з мікроелементами клітинних мембран, дестабілізує вторинну структуру нуклеїнових кислот, легко дифундує в живі клітини та тканини, проникає крізь шкіру й слизові оболонки, не ушкоджуючи їх, швидко всмоктується, з'єднується з альбумінами крові та тканинними білками, в концентрації понад 60% сприяє проникненню розчинених у ньому речовин у клітини тканини. Препарат має малу токсичність (Г.М. Скрындина, 1995).

Для радіобіології особливий інтерес становить здатність ДМСО змінювати чутливість клітин і тканин до впливу іонізуючого випромінювання. Нині можна вважати встановленим, що при місцевому нанесенні на опромінювані тканини ДМСО має радіозахисну дію. Вираженість цього ефекту залежить від концентрації препарату (зі збільшенням концентрації радіозахисний ефект лінійно зростає) і часу застосування ДМСО — максимальна протекторна дія виявляється при застосуванні препарату за 4–8 год. до опромінювання. За даними декількох авторів (Н.П. Винская і соавт., 1987, Г.М. Жаринов і соавт., 1990), відбувається вплив препарату на пухлинний ріст: гальмується проліферація, посилюється диференціювання клітин новоутворення, однак клінічні дослідження не дозволили стверджувати, що ДМСО має виражений самостійний антибластний ефект. Нині з численних властивостей ДМСО застосовують переважно його проникну здатність, а також можливість транспортування розчинених у димексиді лікарських препаратів (С.Ф. Вершина, 1992).

За даними (Л.Я. Розенко і соавт., 2000), однією з функцій вітаміну Е (токоферолу ацетату) є взаємодія з полярними групами фосфоліпідів і запобігання перекисному окисненню вітаміну А, що багато в чому визначає структуру і властивості біомембран, у тому числі їх здатність до окиснення і проникності.

Модифікувальний ефект аскорбінової кислоти ґрунтується на дії препарату як регулятора окисно-відновних процесів і нормалізації проникності капілярів.

З огляду на викладене вище і була визначена мета нашого дослідження — розробка методу комплексного лікування місцево-поширених форм РШМ із застосуванням поєднаної ПТ з радіомодифікувальними засобами: димексидом, аскорбіновою кислотою, вітаміном Е.

Під нашим спостереженням перебувало 20 хворих із морфологічним РШМ Т2–Т3NXM0 (таблиця) віком 24–72 роки.

*Характеристика обстежених хворих  
(середній вік 42,2±4,0)*

Параметри	Кількість хворих, n (%)
Розмір пухлини:	
T1	1 (5)
T2	11 (55)
T3	8 (45)
Гістологічна структура пухлини:	
плоскоклітинний зроговлений рак	4 (20)
плоскоклітинний незроговлений рак	15 (75)
плоскоклітинний рак	1 (5)
Форма росту пухлини:	
ендофітна	4 (20)
екзофітна	10 (50)
змшана	5 (25)
виростає кріатер	1 (5)
Варіанти розповсюдження пухлини:	
піхво-параметральний	5 (25)
матково-параметральний	12 (60)
піхво-параметрально-матковий	3 (15)
Складення в процесі лікування:	
цистит (Т3)	2
ректит (Т3)	1

Дистанційну гамма-терапію виконували на апаратах РОКУС і ЛУЧ з 2 зустрічних полів зі стандартними розмірами і разовою осередковою дозою (РОД) 2 Гр до сумарної (СОД) 10–16 Гр. Після цього планували внутріпорожнинне опромінювання ручними укладками  $^{60}\text{Co}$ , при цьому тривала дистанційна терапія вузькими полями до СОД на точку А — 18–20 Гр, на точку В — 40–45 Гр. Перед кожною внутріпорожнинною укладкою за 4 год. до введення джерел  $^{60}\text{Co}$  проводили аплікації з рідкої суміші (20% розчину димексиду, 20 г 5%-ного розчину аскорбінової кислоти і 20 г 20%-ного розчину вітаміну Е), виготовленої провізором. Отриманий розчин заливали у піхву, пацієнтка при цьому знаходилась на гінекологічному кріслі з піднятим тазом. Кількість розчину коливалася залежно від ємності піхви, розмірів шийки матки. В усіх випадках розчин повністю покривав уражену пухлиною шийку матки. Кількість аплікацій у кожної пацієнтки дорівнювала 3.

При проведенні поєднаної ПТ із застосуванням комплексу радіомодифікувальних речовин відзначений значущий ефект протягом внутріпорожнинної гамма-терапії. Ступінь регресії пухлини при екзофітних формах візуально зменшився у 1,5–2 рази. Привертає увагу той факт, що у взятому мазку для цитологічного контролю через 76 год. після аплікації і внутріпорожнинної гамма-терапії ракові клітини не були знайдені.

Протягом проведеного лікування спостерігали ускладнення — цистит у 2 (10%) хворих і ректит — у 1 (5%) із Т3 стадією процесу; у 1 (5%) з Т2 стадією було застосовано розщеплений курс через загострення хронічного пієлонефриту.

Отже, використання ПТ, яка включає радіомодифікувальні засоби у пацієнтів із РШМ з несприятливим прогнозом, дозволяє досягти вищої ефективності лікування порівняно з результатами променевого методу. Всі проліковані хворі живі протягом 1-го року спостереження, цитологічний контроль не виявив даних про рецидивування процесу.

Н.О. Артамонова, Ф.Ю. Буслович  
Інститут медичної радіології  
ім. С.П. Григор'єва АМН України (Харків)

**Науково-метричний аналіз тенденцій розвитку інновацій у радіотерапії**  
**Scientific analysis of tendencies of innovations development in radiotherapy**

Досягнення сучасної радіаційної онкології передусім пов'язані з розробкою нових медичних технологій комплексного лікування онкологічних хворих. Вивчення стану радіологічної допомоги в розвинутих індустріальних країнах (США, Англія, Японія, Франція, Німеччина та ін.) показують, що майже 70% онкохворих одержують променево-терапію (ПТ), а іонізувальне випромінювання найчастіше використовують у випадках раку грудної залози, геніталій, стравоходу, голови та шиї.

Прогресивний розвиток сучасної радіаційної онкології визначається не лише поглибленням знань про радіобіологію злоякісних пухлин, але й розробкою нових методів, удосконаленням радіологічного обладнання і розвитком новаторських лікувальних програм. Тому вивчення кількісних показників інноваційного процесу у радіаційній онкології набуває особливого інтересу та є актуальним.

Ми проаналізували масив інновацій (винаходів), пов'язаних із розв'язанням проблеми радіаційної онкології, у зарубіжних патентних базах даних в Інтернеті. Патентний пошук проводили в інформації провідних економічно розвинутих країн, України та Росії за період 1994–2001рр. У процесі пошуку було дібрано 108 релевантних охоронних документів, систематизованих за країнами і роками подання заявок. Виявлена найбільша патентна активність заявників Росії, США, Японії та України, яким належить 35, 30, 18 та 18 документів відповідно. Співвідношення кількості поданих документів у країні заявника і за кордоном свідчить про те, що українські та російські заявники здійснюють патентний захист переважно у своїх країнах.

Інтенсивніша інноваційна діяльність винахідників була зареєстрована 1997–1998 рр. (21, 24 охоронних документи відповідно), але відзначений спад у 1999 р. (15 документів).

Дослідження визначило провідні організації, які найактивніше патентують розробки. Аналіз і систематизація патентного масиву документів за тематичною структурою інновацій дозволили виявити найпрогресивніші. Серед них можна відзначити такі.

Розробки Інституту медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України (18 патентів) спрямовані на вдосконалення методики ПТ при лікуванні онкологічних захворювань різної локалізації, попередження променевих уражень, підвищення ефективності ПТ за рахунок полірадіомодифікації пухлини, вдосконалення імунокорекції у процесі ПТ.

Ростовський науково-дослідний онкологічний інститут (Росія) удосконалює результати ПТ шля-

хом використання різних методів радіомодифікації, імунокорекції, при цьому як імунокоригувальні засоби використовують препарати рослинного походження (7 патентів).

Розробки Науково-дослідного інституту онкології Томського наукового центру РАМН (Росія) удосконалюють способи ПТ злоякісних новоутворень у порожнині рота (4 патенти).

Аналіз інноваційної діяльності фірм провідних країн світу виявив, що «найпопулярнішими» об'єктами патентування є системи ПТ, які включають контроль і планування лікувального процесу (Mitsubishi Electric Corp. — 6 документів, Японія; Toshiba Corp. — 4, Японія; Siemens Medical Corp. — 3, США).

Предметом широкого міжнародного захисту у 100 країнах світу стала розробка фірми Lockheed Martin ІВАНО TECHNOLOGIES Company, Р.О. (США), яка стосується планування Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) — променевої терапії. Планування оснований на врахуванні комплексу біологічних та фізичних факторів (WO № 09913772A1, WO № 09920169A2).

Американська фірма Advanced Cardiovascular Systems, Inc. захистила у 88 країнах світу, включаючи Україну, радіаційний пристрій для інвазивного лікування: для інтракоронарної і/або інтраваскулярної радіотерапії (патент WO № 09962590A2).

Заявник із США Shepherd Joseph S. запатентував у 18 європейських країнах радіохірургічну і радіотерапевтичну систему (EP 1060763A2, пат. США № 6053858, 6104779).

Аналіз технічної суті запатентованих винаходів дозволив виділити тенденції розвитку ПТ. Розподіл охоронних документів за окремими напрямками ПТ наведено на рис. 1, 2.

Найбільша кількість інновацій (31%, у тому числі США — 57%, Японія — 72%) присвячена розробці нових систем та пристроїв для ПТ. Нові системи для ПТ, що створюються, передбачають відповідність ергономічним та економічним вимогам, контроль і регулювання променевих навантажень. Розроблені пристрої, що забезпечують проведення інвазивної та локальної судинної радіотерапії (пат. США № 6053858, 6056686, 6074338, 6030333, 6104779, 6192271, 5894503, 5942209, 6134294).

Певний інтерес викликає і проблема профілактики променевих реакцій та ускладнень, якій присвячено 19,4% запатентованих технічних рішень. Американські дослідники розробили спосіб захисту клітин гемопоєзу у процесі хемо- та променевої терапії з використанням ферментів (патенти США № 5739110, 5595973), українські та російські вчені пропонують здійснювати профілактику променевих уражень шляхом використання препаратів рослинного походження (патенти UA № 10095, 17516, 17503, 22610, 23671, патенти RU № 2051683, 2088247, 2112530, 2137495).

Планування ПТ та пристроїв для її реалізації є предметом захисту 18,5% охоронних документів, при цьому їх частка у Росії складає 25,7%, у США та Україні — 16,7% (рис. 2).

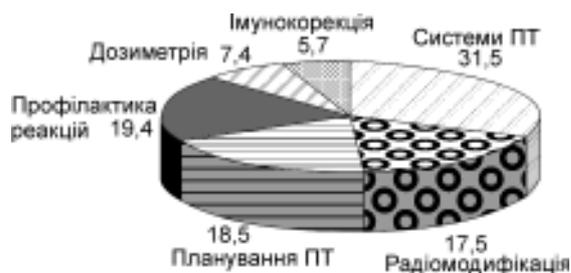


Рис. 1 — Тематичний розподіл інновацій у радіотерапії (%)

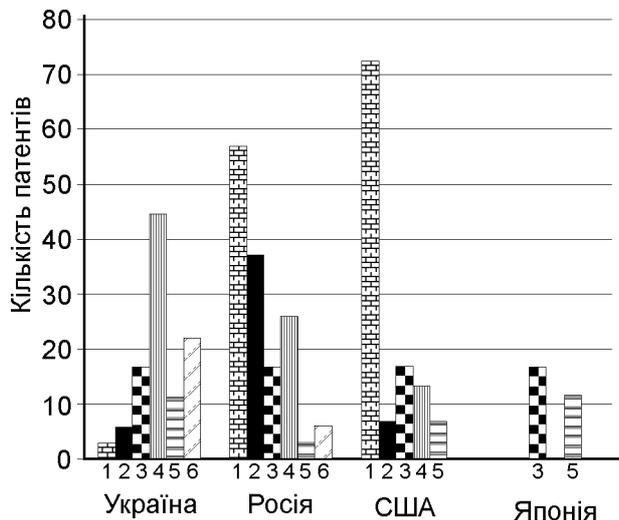


Рис. 2 — Тематична структура інновацій за країнами  
 1 — системи ПТ, 2 — радіомодифікація, 3 — планування ПТ,  
 4 — профілактика реакцій, 5 — дозиметрія, 6 — імунокорекція

Для планування ПТ злоякісних пухлин необхідно оптимізувати фізико-технічні умови опромінювання осередку пухлинного процесу і схеми фракціонування дози. У даному напрямку запропоновано інновації, суть яких полягає у нових схемах фракціонування дози, комбінації виду випромінювання з дозою і часом; оптимізації радіаційної дії з дозиметричним контролем (патенти UA № 21694, 30998A, RU № 2078598, 2128066, JP № 8089589, 992722, US № 6038283, WO № 25865).

Широкі дослідження проводять у напрямку розробки нових радіомодифікувальних засобів, які дозволяють змінити ушкоджувальні ефекти іонізуювальних випромінень у пухлинних і нормальних тканинах як у бік їх підсилення, так і ослаблення. Такі дослідження завершилися створенням 17,5% інновацій, при цьому найбільшого поширення ці розробки одержали в Росії — 37,2%, США — 6,7% та Україні — 5,5%.

Поліпшенню результатів ПТ онкологічних хворих сприяє використання радіомодифікаторів фізичного (обмагнічена вода, НВЧ, лазер) і хемічного характеру (5-фторурацил, метронідазол, похідні нітроїмідазолу, суміш брикалілу, амінофіліну та димексиду, суміш дипрофіліну та партусистену) (патенти RU № 2145217, 2146161, заявка № 93053716, патент EP № 1043316, CN № 1270062 та ін.).

Сучасні системи для ПТ передбачають використання у її процесі дозиметричного контролю. Захисту цього напрямку стосується 7,4% охоронних документів (конструкції дозиметрів не розглядалися), в Україні та Японії частка цих розробок склала 11,1%,

у США — 6,6%, Росії — 2,8% (патенти EP № 1064051, 1020204 та ін.).

До питань імунокорекції у процесі ПТ теж виявляють певний дослідницький інтерес, який реалізувався у 5,7% охоронних документів; в Україні за даною тематикою розроблено 22,2% інновацій, у Росії — 5,7%.

Резюмуючи викладене вище, можна констатувати, що основними тенденціями розвитку інноваційної діяльності у радіаційній онкології є такі: інтенсивна інноваційна діяльність винахідників відзначена у 1997–1998 рр. серед заявників Росії, США, Японії та України;

найбільша кількість інновацій (31%, у тому числі США — 57%; Японія — 72%) присвячена розробці нових систем і пристроїв для ПТ;

найбільша частина інновацій стосується планування ПТ шляхом розробки систем і пристроїв для її реалізації (Росія — 25,7%, США й Україна — по 16,7%);

розробка різних способів радіомодифікації шляхом фізичного (обмагнічена вода, НВЧ, лазер) та хемічного впливу (5-фторурацил, метронідазол, похідні нітроїмідазолу, суміш брикалілу, амінофіліну та димексиду, суміш дипрофіліну та партусистену);

найбільшу цінність мають нові способи внутрішньої радіотерапії.

Н.О. Артамонова

*Інститут медичної радіології*

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

### **Характеристика інформаційних ресурсів Інтернету з радіаційної онкології**

#### **Characteristics of Internet information resources in radiation oncology**

Дані, подані в Інтернеті, являють досить істотну галузь інформаційних ресурсів медицини і, зокрема, медичної радіології. На відміну від інших, електронні ресурси швидко зростають, постійно поновлюються і щоденно змінюються, перебуваючи у динамічному розвитку, а отже, потребують до себе особливої уваги та систематичного вивчення.

Проблемам променевої терапії присвячені численні наукові форуми, що скликаються за участю й під керівництвом міжнародних та регіональних організацій, наукових товариств і центрів. Методом аналізу посилань на різних списках (link) радіологічних сайтів було виявлено групу, що становить ядро організацій, пов'язаних з радіологією (фірми-виробники радіологічного обладнання, організації з променевої терапії, радіаційного захисту, дозиметрії, радіологічних стандартів, онкології та ін.), інформація на сайтах яких дає можливість задовольнити сучасні інформаційні потреби радіаційних терапевтів.

Ми проаналізували найпопулярніші сайти Інтернету, на яких можна отримати інформацію з питань променевої терапії, захисту, стандартизації та ін. На сьогодні створені й активно працюють у цій галузі понад 25 великих міжнародних та регіональних організацій, за участю та під керівництвом яких здійснюється велика робота з систематизації та стандартизації наукових даних з питань променевої терапії. Для широкого обговорення нових досягнень науки систематично скликаються наукові форуми, присвячені питанням променевої терапії або більш широким проблемам онкології та рентгенорадіології, де питання променевої терапії посідають одне з чільних місць.

Society for Radiation Oncology Administrators (SROA) — (URL: <http://www.sroa.org/>) — Товариство керівників і фахівців із променевої онкології.

Мета товариства: поліпшення керівництва бізнесом та медичними аспектами управління радіаційною онкологією і практикою радіаційної онкології з точки зору економічної ефективності охорони здоров'я; забезпечення проведення форумів для діалогів між членами товариства стосовно професійних інтересів; розповсюдження інформації між членами товариства; загальне керівництво в галузі радіаційної онкології. SROA підтримує зв'язки з такими товариствами: Американська асоціація медичних фізиків; Американська асоціація медичних дозиметристів; Американська рада з медичної фізики; Американська рада з радіології; Радіологічні адміністратори американської охорони здоров'я; Американське товариство рентгентехніків; Американське товариство променевої терапії та онкології; Асоціація лікарів-стажистів з радіаційної онкології.

Association of Residents in Radiation Oncology (ARRO) — (URL: <http://www.arro.org/index.html>) — Асоціація лікарів-стажистів з радіаційної онкології (Філадельфія, США), заснована у 1983 році. Виконавчий секретар — Ann Marie Webster. Мета асоціації: включення лікарів-стажистів, зайнятих радіаційною онкологією, у професійні організації, розповсюдження інформації та сприяння розширенню зв'язків між лікарями-стажистами; проведення щорічних конференцій ARRO (у зв'язку з конференціями Американського товариства променевої терапії та онкології).

American Society of Clinical Oncology (ASCO) — Американське товариство клінічної онкології (<http://www.asco.org>) — обслуговує потреби онкологів через широкий спектр програм та служб. Його підрозділи мають вичерпну інформацію про добровільних керівників ASCO, кадри та програми, а також про доступ до членства в службах, сучасні онкологічні новини та інформацію про організацію конференцій. Керівництво ASCO: Рада директорів, провідні комітети, редактори, колишні президенти, а також асоціативні зв'язки. Інші відповідні галузі ASCO включають конференції, присвячені онкології, календар наступних конференцій, що фінансуються ASCO та його науковими товариствами. Новини ASCO: доступ до повного тексту щоквартальних бюлетенів, які включають суспільні спостереження, що висвітлюють розробки за інтересами онкологів.

American Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) — Американське товариство терапевтичної радіології і онкології (АТТРО) — <http://www.astro.org> — організація лікарів і наукових працівників, що розповсюджує результати наукових досліджень, забезпечує можливості професійного розвитку в галузі променевої терапії. Web-сайт ASTRO подає інформацію про його організаційну структуру, включаючи постанови товариства та етичні правила, категорії членства в товаристві, списки його керівників та штатних професійних співробітників центру ASTRO.

European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO — <http://www.estro.be/index.html>) — Європейське товариство терапевтичної радіології та онкології (ЄТТРО), засноване у вересні 1980 р. у Мілані (Італія) як товариство членів, що працюють у галузі променевої терапії та онкології. Основні напрямки його роботи: сприяння розвитку всіх аспектів променевої онкології; розробка стандартів для променевої онкології, радіофізики, променевої технології та радіобіології в Європі, стимулювання їх впровадження; поліпшення стандартів лікування раку шляхом розвитку променевої онкології як клінічної дисципліни, поєднаної з іншими методами променевого лікування; сприяння міжнародному обміну науковою інформацією з променевої терапії та онкології і пов'язаних з ними галузей науки і техніки, таких як радіофізика та радіобіологія; розробка стандартів для навчання і практики у променевій онкології та пов'язаних із нею галузях; встановлення взаємозв'язків і кооперації з міжнародними, регіональними та національними товариствами та корпораціями в галузі променевої онкології.

У 1928 році було створено Міжнародний комітет із рентгенівського опромінювання та променевого захисту. В 1950 р. у зв'язку із загальним застосуванням іонізуючої радіації та радіоактивних

матеріалів його було перейменовано на Radiation Protection International Commission (ISRP) — Міжнародну комісію з радіаційного захисту (МКРЗ), у якій склалися тривалі усталені зв'язки з міжнародним товариством радіологів. Умовами, що визначають діяльність комісії, є розвиток науки про радіаційну безпеку в інтересах світової спільноти, в тому числі шляхом розробки рекомендацій з усіх аспектів променевого захисту. У підготовці своїх рекомендацій Комісія бере до уваги фундаментальні принципи та кількісне обґрунтування вимірювань променевого захисту, в той час як існуючі національні корпорації з такого захисту відповідають за формулювання специфічних рекомендацій, які найповніше задовольняють потреби конкретних країн.

На своєму сайті МКРЗ публікує рекомендації та поради у вигляді електронних статей, з 1959 р. видає власну серію публікацій, а з 1977 р. — у формі наукового журналу «Annals of the ICRP» («Аннали МКРЗ»), який виходить у видавництві «Pergamon Press». Свій перший звіт Комісія опублікувала у 1928 р. Перший звіт сучасної серії «Публікація 1 (1959 р.)» вміщував рекомендації, ухвалені у вересні 1958 р. Наступні основні рекомендації з'явилися уже як «Публікація 6 (1964 р.)», «Публікація 9 (1966 р.)», «Публікація 26 (1977 р.)». Деякі рекомендації в «Публікації 26» були виправлені та розширені Постановою в 1978 році. Сучасні рекомендації з'явилися як «Публікація 60 (1991 р.)». В «Анналах МКРЗ» (травень 1997 р.) опубліковано 74 звіти з проблем радіаційного захисту.

Радіаційні вимірювання — комплексна проблема, яка є предметом наукових досліджень. Чимало користувачів, яким потрібні радіаційні вимірювання, не сподіваються стати знавцями у цій галузі. Отже, їм необхідне авторитетне керівництво з проблем вимірювань, пов'язаних із специфічним використанням радіації. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU — <http://www.icru.org/>) — Міжнародна комісія з радіаційних одиниць та вимірювань (МКРО) — визнане джерело корисних, практичних та авторитетних рекомендацій з усіх проблем радіаційних вимірювань. Вона залучає безкоштовних добровольців із числа лікарів, наукових співробітників та інженерів, які беруть участь у програмах через певну службу або спеціально створені групи провідних університетів, лабораторій та агентств усього світу з розробки посібників та рекомендацій.

Стандарти відбивають дотримання вимог міжнародного консенсусу щодо норм променевого захисту і безпеки, у тому числі: практики планування вироблення ядерної енергії та використання радіації і радіоактивних матеріалів у медицині та промисловості; втручання в існуючі ситуації, такі як хронічний вплив природних джерел або аварій; контроль за джерелами радіації, включаючи повідомлення і дозвіл та критерії звільнення від контролю. Спільне керівництво державних рад стосується таких питань:

- професійний захист від опромінювання;
- захист хворих при проведенні рентгенографії, флюорокопії, КТ, мамографії та інших у ядерній медицині;
- захист населення від радіоактивних матеріалів, що виділяються в навколишнє середовище;
- запобігання випадкам, які підвищують імовірність опромінювання;
- втручання у критичні радіаційні ситуації.

International Radiation Protection Association (IRPA — <http://www.irpaexof.nl/>) — Міжнародна асоціація з радіаційного захисту (МАРЗ) — всесвітня міжнародна асоціація осіб, які є членами філій національних або регіональних товариств. Нині до МАРЗ входять понад 20 тисяч осіб із 38 громадських асоціацій, що діють у 44 країнах світу.

Головною метою МАРЗ є забезпечення засобів, за допомогою яких зайняті професійною діяльністю, яка потребує променевого захисту, в усіх країнах можуть швидше об'єднуватися, щоб розвивати і удосконалювати променевої захист.

Перспективні напрямки діяльності МАРЗ:

підтримка та організація товариств із променевої безпеки в усьому світі як засіб досягнення міжнародної співпраці;

підтримка та забезпечення міжнародних форумів для обговорення всіх аспектів променевого захисту;

підтримка міжнародних публікацій з питань променевого захисту;

підтримка досліджень та вивчення можливостей у цій науковій галузі та пов'язаних із нею дисциплінах, що стосуються променевого захисту;

підтримка створення та постійний огляд універсально прийнятних стандартів із променевого захисту або рекомендацій міжнародних корпорацій.

Одним з найбільших регіональних товариств з променевого захисту є National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP — <http://www.ncrp.com>) — Національна Рада з радіаційного захисту та вимірювань США (НКРЗ), яка ставить собі за мету формулювання та широке розповсюдження інформації, керівництва і підготовки рекомендацій з променевого захисту та вимірювань, які містять погоджену думку провідних наукових шкіл. Рада завжди цікавиться тими галузями науки, в яких розробка й публікація матеріалів НКРЗ можуть дати важливий внесок, що становить суспільний інтерес. Місія Ради також передбачає відповідальність за полегшення та стимуляцію кооперації між організаціями, які стосуються науки та практики променевого захисту і вимірювань.

Основні напрямки діяльності НКРЗ:

1. Збирання, аналіз, розробка і розповсюдження в суспільстві інформації та рекомендацій щодо: а) захисту від опромінювання; б) вимірювання радіації, її кількості та одиниць виміру, особливо пов'язаних із радіаційним захистом.

2. Забезпечення засобів, за допомогою яких організації, пов'язані з науковими та суміжними питаннями радіаційного захисту, кількістю радіації, одиницями і процесами вимірювання, можуть кооперуватися для ефективного використання об'єднаних ресурсів; стимулювання роботи таких організацій.

3. Розробка базисних концепцій про кількість радіації, одиниці, способи вимірювання, застосування цих концепцій та радіаційний захист.

4. Кооперація з Міжнародною Комісією з радіаційного захисту, Федеральною радіаційною Радою, Міжнародною Комісією з радіаційних одиниць і вимірювань та з іншими національними і міжнародними організаціями, як державними,

так і приватними, що стосуються радіаційних вимірювань та радіаційного захисту.

У 1999 р. в Crystal City Marriot у Арлінгтоні (штат Вірджинія, США) проведено конференцію на тему: «Променевий захист у медицині: сучасні проблеми». Програму та реферати конференції можна знайти за адресою: <http://www.ncrp.com/dates/>

Назва організації	Адреса веб-сайту (URL)
ACS (American Cancer Society)	<a href="http://www.cancer.org">http://www.cancer.org</a>
ACRO (American College of Radiation Oncology)	<a href="http://www.acro.org">http://www.acro.org</a>
ARRO (Association of Residents Radiation Oncology)	<a href="http://www.arro.org/index.html">http://www.arro.org/index.html</a>
ASTRO (American Society of Therapeutic Radiology and Oncology)	<a href="http://www.astro.org">http://www.astro.org</a>
EACR (European Association for Cancer Research)	<a href="http://www.eacr.org/">http://www.eacr.org/</a>
ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)	<a href="http://ecog.dfci.harvard.edu">http://ecog.dfci.harvard.edu</a>
EONC (European Oncology Nursing Society)	<a href="http://www.cancerworld.org/controlloFL.asp">http://www.cancerworld.org/controlloFL.asp</a>
EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)	<a href="http://www.eortc.be">http://www.eortc.be</a>
ESTRO (European Society for Therapeutic Radiation and Oncology)	<a href="http://www.estro.be/index.html">http://www.estro.be/index.html</a>
FECS (Federation on European Cancer Societies)	<a href="http://www.feecs.be">http://www.feecs.be</a>
POG (Pediatric Oncology Group)	<a href="http://www.pog.ufl.edu/">http://www.pog.ufl.edu/</a>
RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)	<a href="http://www.rtog.org/">http://www.rtog.org/</a>
RSNA (Radium Society of North America)	<a href="http://www.rsna.org/">http://www.rsna.org/</a>
SROA (Society for Radiation Oncology Administrators)	<a href="http://www.sroa.org/">http://www.sroa.org/</a>
SWOG (Southwest Oncology Group)	<a href="http://www.oo.saci.org/">http://www.oo.saci.org/</a>
UICC (International Union Against Cancer)	<a href="http://www.uicc.ch/">http://www.uicc.ch/</a>

О.А. Безшийко, М.Ф. Гавриленко  
І.М. Каденко, І.Б. Міхницький, О.О. Пупіріна  
*Київський національний університет  
ім. Тараса Шевченка (Київ)  
Інститут онкології АМН України (Київ)*

### **Перспективи бор-нейтронної терапії злоякісних пухлин**

#### **Prospects of boron-neutron therapy of malignant tumors**

У лікуванні онкологічних захворювань будь-яким основним методом (променева терапія, хемотерапія та ін.) критичну роль відіграє величина селективності позитивного впливу на злоякісну пухлину при мінімізації шкідливого впливу на здорові тканини. Це особливо суттєво при променевої терапії (ПТ). Селективність забезпечується головним чином геометрією опромінювання і деякою мірою — різницею чутливості здорових тканин та злоякісних новоутворень до опромінювання. За такої технології ПТ здорові тканини та органи отримують великі дози навантаження, що призводить до променевих ускладнень різного ступеня. Крім цього, невелике геометричне обмеження зони опромінювання може спричинити рецидив хвороби.

Бор-нейтронна терапія (БНТ) — один із видів ПТ. Її ефективність полягає у високій потенційній селективності дії опромінювання. Хоча БНТ відома досить давно, помітного прогресу досягнуто за останні 5–6 років, і це дає надію, що найближчим часом вона посяде чільне місце серед інших методів, принаймні при лікуванні пухлин мозку [1–4].

У роботі коротко розглянуто основні особливості, переваги та проблеми БНТ.

Спосіб реалізації даної ідеї був запропонований у США ще в 50-ті роки. Суть його полягала в тому, щоб сконцентрувати в пухлині у великій (порівня-

но з нормальними тканинами) кількості В, природний ізотоп якого  $^{10}\text{B}$  інтенсивно захоплює теплові нейтрони (для енергії 0,025 еВ переріз захоплення становить 3840 барн, що на кілька порядків перевищує перерізи взаємодії нейтронів з ядрами основних хімічних елементів, з яких складаються тканини тіла). Після цього пухлину опромінюють потоком теплових нейтронів. У результаті захоплення відбувається реакція  $^{10}\text{B} + n \rightarrow \text{}^7\text{Li}(0,84 \text{ MeV}) + \text{}^4\text{He}(1,47 \text{ MeV}) + \alpha(0,48 \text{ MeV})$ . Перші дві частинки мають високу лінійну передачу енергії (ЛПЕ). Їх максимальний пробіг становить близько 10 мікрон, тобто 1–2 діаметри клітини, а енергія є достатньою для руйнування клітин. Отже, в ідеалі ушкодження обмежуватимуться ділянкою пухлини.

Однак перші експерименти по застосуванню даного методу не мали успіху. Це пояснюється тим, що для концентрації  $^{10}\text{B}$  застосовували борні сполуки, які не відповідали умові високої вибіркості накопичення в даній пухлині. До того ж, опромінювання проводили саме тепловими нейтронами, які мають малу проникну здатність та з глибиною швидко гублять інтенсивність. Спроби удосконалення методики лікування глибоких пухлин шляхом збільшення потоку нейтронів призводили до надмірного ушкодження шкіри.

Однак останніми роками інтерес до БНТ відновився завдяки розвитку нових технологій і методів у галузях, які мають відношення до БНТ. До такого вдосконалення належить, зокрема:

1) використання замість теплових нейтронів для безпосереднього опромінювання потоків надтеплових нейтронів (1 еВ–10 КеВ), які мають більшу проникну здатність і термалізуються в тканинах, утворюючи максимум теплових нейтронів на глибині декількох сантиметрів;

2) створення нових сполук, рівень накопичення яких у пухлині значно перевищує їх кількість у крові та прилеглих здорових тканинах від декількох до кількох десятків разів;

3) нові методи визначення концентрації  $^{10}\text{B}$  в тканинах та пухлинах;

4) створення ефективних алгоритмів обчислення дози, основаних на методі Монте-Карло, які дозволяють достатньо точно визначити дозу в тканинах, що містять  $^{10}\text{B}$ , а також розвиток потужності комп'ютерної техніки, потрібної для роботи цих алгоритмів;

5) можливість отримання надтеплових нейтронів на прискорювачах, що дає ширші можливості для застосування БНТ, ніж за використання потоків з ядерного реактора.

Існують речовини з навіть більшим перерізом захоплення теплових нейтронів, наприклад,  $^{113}\text{Cd}$ ,  $^{149}\text{Sm}$ ,  $^{151}\text{Eu}$ ,  $^{155}\text{Gd}$ ,  $^{157}\text{Gd}$  та деякі інші. Однак  $^{10}\text{B}$  має ряд переваг. До них належать характеристики випромінюваних частинок, зазначені вище, а також те, що  $^{10}\text{B}$  є досить поширеним (концентрація 20% у природному борі) та нерадіоактивним елементом. З хімічної точки зору він має властивості, подібні до вуглецю, що дозволяє йому бути складовою частиною різноманітних хімічних сполук, а отже, надає широкі можливості для синтезу сполук, придатних для БНТ.

Ефективність методу БНТ визначається в першу чергу двома факторами: селективністю накопичення  $^{10}\text{B}$  в пухлині та наявністю пучка нейтронів з необхідними параметрами інтенсивності та спектра. Розгляньмо ці фактори

детальніше.

Сполуки-бороносії мають задовольняти певним вимогам. Зокрема, вони повинні бути нетоксичними або малотоксичними, вибірково накопичуватися в пухлині та зберігати достатньо високу концентрацію протягом сеансу опромінювання, швидко виводитися із здорових тканин та крові. Найбільшого поширення здобули борфенілаланін (ВРА) та борний порфірин (ВОРР). За даними експериментів на малих та великих тваринах, вони забезпечують відношення концентрацій 3:1 та кілька десятків до одного відповідно. Борний порфірин є нещодавно відкритою сполукою, яка обцяє стати провідною для БНТ. Концентрація бору у ній становить понад 30% ваги (40 атомів бору на кожен молекулу ВОРР). Вона добре розчиняється у воді, що надає їй більшої безпеки та ефективності, ніж сполукам, що застосовувалися раніше. Крім того, вона довше затримується у пухлині та досить швидко виводиться зі здорових тканин та крові. На даному етапі розвитку БНТ в основному вдається забезпечити високу селективність для злоякісних пухлин мозку. Але є попередні обнадійливі результати і для злоякісних новоутворень інших локалізацій.

Не менш важливе значення має конфігурація та характеристики пучка. Вимоги до нього:

- енергії нейтронів бажано перебувати в інтервалі 1 eВ–10 KeВ;
- інтенсивність пучка не менше  $10^9$  н/см<sup>2</sup>/с;
- мале забруднення швидкими та тепловими нейтронами.

Друга вимога зумовлена тим, що час опромінювання має бути обмеженим. По-перше, концентрація бороносія в пухлині з часом зменшується. По-друге, слід враховувати комфорт пацієнта, тому прийнятним був час опромінювання не більше години.

Третя вимога стосується зменшення додаткової дози на здорові тканини. Теплові нейтрони захоплюються елементами тканини, після чого відбувається їх радіоактивний розпад. Основний внесок у супутні дозове навантаження, що заважає, дають реакції  $^1\text{H}(n,\alpha)^2\text{H}$  та  $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ . У першому випадку утворюється  $\alpha$ -квант з енергією 2,23 MeВ, у другому — протон з енергією 0,63 MeВ. Протони втрачають енергію майже у місці народження, тобто просторовий розподіл так званої азотної дози визначається розподілом теплових нейтронів. Для  $\alpha$ -квантів ця залежність не настільки яскраво виражена. Кількість теплових нейтронів із глибиною спадає, максимум дозового навантаження припадає на поверхню тіла або знаходиться на невеликій глибині (до 0,5 см).

Швидкі нейтрони розсіюються на ядрах елементів тканини. Ядра віддачі азоту, кисню, вуглецю дають приблизно однаковий внесок у дозу. На ядра віддачі при розсіюванні на водні припадає 70–80% поглиненої дози. Це пояснюється високим вмістом водню у біологічній тканині, великим перерізом та тим, що при розсіюванні на протонах в одному зіткненні передається максимальна частина енергії нейтрона. Максимум дози буде зміщений ближче до поверхні порівняно з надтеповими нейтронами.

До недавнього часу основними джерелами нейтронів

для БНТ були дослідні ядерні реактори. Головна їх перевага полягає в тому, що вони здатні забезпечити необхідну величину густини потоку нейтронів. Однак вони не пристосовані для медичних потреб, їх переобладнання є складною технічною операцією і вимагає значних фінансових витрат. Слід зазначити, що побудова спеціалізованого медичного ядерного реактора вимагає великих коштів, а використанню вже побудованих енергетичних та дослідних реакторів перешкоджає проблема віддаленості від медичних центрів. Крім того, питання радіаційної та ядерної безпеки обмежують широке клінічне використання ядерних реакторів.

За останні кілька років явно намітилася тенденція розглядати прискорювачі різних типів як основні перспективні джерела нейтронів для БНТ [4]. В цих джерелах заряджені частинки (протони, дейтрони, альфа-частинки) бомбардують мішень, в результаті чого відбувається реакція з вильотом нейтронів. Розглянемо кілька з них.

**Нейтронний генератор.** Тритієва мішень бомбардується ядрами дейтерію з енергією приблизно 100 KeВ. При такій енергії переріз досягає максимуму і становить приблизно 4 барн. В реакції  $^3\text{H} + ^2\text{H} \rightarrow ^4\text{He} + n + 17,6 \text{ MeВ}$  виділена енергія розподіляється між альфа-частинкою та нейтроном, останній отримує приблизно 14 MeВ. Вихід нейтронів ізотропний, тобто в усіх напрямках вилітає однакова кількість частинок. На сучасних нейтронних генераторах можна отримати без надзусиль загальний вихід до  $5 \cdot 10^{12}$  н/с. Тоді густина потоку нейтронів на відстані R сантиметрів від джерела становить  $5 \cdot 10^{12} / (4\pi R^2)$  н/см<sup>2</sup>/с. Однак ми не можемо зробити R дуже малим, оскільки для БНТ така висока енергія нейтронів є непридатною. Нейтрони треба сповільнити до надтепових енергій, що неминуче призводить до послаблення пучка. Таким чином, хоча реакція потребує низької енергії бомбардуючих частинок, а отже, і простішого обладнання, а також має досить великий переріз, її навряд чи варто розглядати як перспективне джерело без суттєвого покращення виходу нейтронів (до  $1 \cdot 10^{14}$  н/с), але при цьому різко зростають проблеми радіаційного захисту від нейтронів високих енергій.

**Реакція  $^7\text{Li}(p,n)^6\text{He}$ .** Ця реакція має поріг 1,881 MeВ, вище якого переріз швидко збільшується, і при енергії близько 2,3 MeВ досягає максимального значення 500 мілібарн, після чого знову спадає. Максимальна енергія вилітаючих нейтронів порядку 700 KeВ, тобто значно ближче до надтепової, що спрощує сповільнення нейтронів. Загальний вихід доходить до  $8 \cdot 10^{11}$  н/мКл.

**Реакція  $^9\text{Be}(p,n)^8\text{B}$ .** При енергіях протонів 19 MeВ загальний вихід сягає  $6 \cdot 10^{13}$  н/мКл. Однак, по-перше, висока енергія нейтронів (до 15 MeВ) потребує більш товстого сповільнювача, що послаблює потік; по-друге, для отримання бомбардуючих частинок такої високої енергії потрібні складні й дорогі прискорювальні пристрої, які не завжди легко пристосувати до клінічних умов. При енергіях протонів 4 MeВ верхня межа енергій нейтронів становить приблизно 2 MeВ, але загальний вихід нейтронів зменшується до  $6 \cdot 10^{11}$  н/мКл.

На даному етапі через певні причини найперспективнішою вважається реакція  $^7\text{Li}(p,n)^6\text{He}$  [4, 5].

Для коректного планування лікування необхідно якнайточніше знати, по-перше, розташування пухлини, по-друге, розподіл  $^{18}\text{F}$  в об'ємі пухлини та навколишніх здорових тканинах. Для цього застосовують комп'ютерну томографію, позитронно-емісійну томографію та метод ядерно-магнітного резонансу. Для позитронно-емісійної томо

---

графії та ЯМР томографії розроблені та розробляються спеціалізовані методики визначення розподілу  $^{10}\text{B}$ .

Оскільки при БНТ спостерігається висока неоднорідність розподілу дози в тілі пацієнта, важливу роль відіграє використання сучасних планувальних систем для планування дози. За останні 2–3 роки обчислювальна потужність персональних комп'ютерів досягла рівня, коли можна використовувати ефективні алгоритми обчислення дози, основані на методі Монте-Карло. Перші кроки зроблено, але необхідна подальша робота із розвитку алгоритмів.

Підсумовуючи, можна ще раз відзначити перспективність БНТ і необхідність подальшого розвитку цього методу для впровадження в медичну практику.

## Література

1. *Arlene J. Lennox. Accelerators for cancer therapy / FERMILAB-Conf-00/139. June, 2000.*
2. *D.W. Nigg et al. // Int. J. of Rad. Oncol. Bio. Phys.–1994. — № 28. — P. 1121–1134.*
3. *Katja Langen, Arlene J. Lennox et al. Feasibility of the utilization of BNCT in the fast neutron therapy beam at Fermilab / FERMILAB-TM-2118. June, 2000.*
4. *B. A. Ludewigt. Clinical requirements and accelerator concepts for BNCT. Particle Accelerator Conference (Vancouver, Canada), 1997.*
5. *V.N. Kononov, V.I. Regushevsky, N.A. Soloviev. Accelerator-based intense and directed neutron source for BNCT (IPPE-2577). — Obninsk, 1996.*

В.В. Бондар, Ю.В. Думанський, Н.Г. Семикоз Є.Г. Сухова

Донецький державний медичний університет  
ім. М. Горького (Донецьк)

Донецький обласний протипухлинний центр (Донецьк)

### Ускладнення раку шийки і тіла матки у віддалені терміни після променевої терапії

### Long-term complications of cancer of uterine cervix and body after radiotherapy

Поєднана променева терапія (ППТ) є одним із основних методів лікування хворих із заданими стадіями раку шийки і тіла матки. На жаль, в останні роки недостатньо уваги приділяють ушкодженням, які розвиваються у сусідніх з маткою органах, що зазнають дії іонізуючого випромінювання. Це, насамперед, клітковина, сечовий міхур, пряма кишка, а також піхва.

У нашому центрі спостерігали 103 хворих, у яких у період від 6 місяців і більше 18 років після завершення ППТ розвинулися пізні променеві деструктивні ушкодження органів і тканин, що стали причиною стійкої інвалідизації. У диспансерах Донецької та інших областей лікувалося 69% хворих. Ускладнення були такими: міхурно-піхвові нориці — у 17, ректовагінальні — у 31, мукометра — у 36, асоційований рак прямої кишки — у 19 хворих. Ректовагінальні та міхурно-піхвові нориці, як і рак прямої кишки, є найтяжчими ускладненнями поєднаної променевої терапії і призводять до поліорганных порушень, тривалої і стійкої втрати працездатності, тяжких моральних і фізичних страждань.

За нашими даними, розвиток нориць у порожнистих органах відбувається не тільки в результаті ушкодження здорових тканин, а й внаслідок поширення пухлини на міхурно-піхвову та ректовагінальну клітковину. Під впливом променевої терапії (ПТ) наставала резорбція пухлинних інфільтратів і водночас відбувалося ушкодження стоншених стінок сечового міхура чи прямої кишки, що врешті-решт сприяло формуванню нориці.

**Ректовагінальні нориці** у терміни від 6 до 18 місяців після завершення лікування ми спостерігали у 31 пацієнтки віком від 35 до 70 років. Раніше 22 з них лікувалися з приводу раку шийки матки, 9 — раку тіла матки. Появі нориці передували, як правило, рецидивуючі ректити, які погано піддавалися консервативному лікуванню.

При гістологічному дослідженні матеріалу, взятого у 8 хворих на рак шийки матки, виявлено продовження захворювання. Край нориці представлений пухлинними тканинами. У цих випадках було проведено лише симптоматичну терапію, спрямовану на зменшення болювого синдрому, регуляцію акту дефекації, санацію нориці. Консервативне лікування (ендолімфальну антибіотикотерапію, баротерапію, використання вітаміно- та імуностимулювальних препаратів) проведено 23 пацієнткам. Тільки у 4 (17,4%) хворих нам вдалося досягти позитивного ефекту. Решті (19) через неуспішність консервативного

лікування протягом 6–24 місяців по закінченні ПТ виконано хірургічне втручання. Його обсяг вибирали з урахуванням розміру ректовагінальної нориці, топографічних особливостей зони операції, супутніх захворювань та віку хворих. У 9 випадках виконано розширену екстирпацію матки з придатками з ушиванням дефекту прямої кишки, у 6 — екстирпацію матки з резекцією ректосигмоїдного відділу чи прямої кишки за розробленою нами методикою. У 4 випадках хірургічне втручання завершилося накладенням сигмостоми, відключенням нориці.

Віддалені результати простежено у 17 прооперованих. Після екстирпації матки з придатками й ушиванням нориці 7 хворих та після низведення прямої кишки на промежину 4 більше 3 років не мають ознак продовження хвороби. Це становить 64% загальної кількості прооперованих.

**Міхурно-вагінальні нориці** з терміном виникнення від 6 місяців до 5 років ми спостерігали у 17 пацієнток віком 37–59 років. Виникненню нориць передували, зазвичай, виразкові цистити. Через неуспішність консервативного лікування усім хворим проведено оперативне втручання: у 11 — через очеревинне і трансвезикальне закриття нориці. У 7 операція була ефективною, у 4 випадках стався рецидив нориці.

Накопичений нами раніше клінічний досвід формування штучного сечового міхура з прямої кишки при пухлинах дав можливість застосувати у цій групі ректоцистопластику у 6 хворих при великих міхурно-вагінальних норицях.

Віддалені результати простежено у 13 пацієнток, з яких у 11 понад 3 роки відсутні ознаки рецидиву раку шийки матки; у 3 хворих — з ректальним сечовим міхуром.

У доступній літературі практично немає праць, присвячених проблемі **розвитку облітерації каналу шийки матки і піхви** внаслідок проведення ППТ. Ми спостерігали 36 випадків розвитку мукометри після променевої терапії з термінами виникнення від 5 місяців до 5 років.

Найхарактернішими симптомами розвитку хвороби були болі внизу живота, що віддавали у пряму кишку, часті потяги до сечовипускання. При вагінальному і ректальному дослідженні визначалися стеноз вагіни й зарощення склепінь, рубцева деформація та повна стриктура і обтурація шийки матки. У цій групі 5 хворим проведено симптоматичне лікування, тому що було виявлено пухлинну інфільтрацію клітковини малого таза. У 31 випадку хворих було прооперовано, у 4 — через продовження хвороби і виражену пухлинну інфільтрацію оточуючих тканин проведено пробну лапаротомію. Екстирпацію матки з придатками виконано 27 пацієнткам. У подальшому 21 з них перебувала під нашим спостереженням. Більше 5 років живі 9 осіб, тобто 42%.

У клініці на лікуванні перебувало також 19 жінок віком від 27 до 64 років, хворих на рак **прямої і сигмоподібної кишок**, які раніше отримували ППТ з приводу раку шийки матки II–III стадій. Виникнення асоційованого раку прямої кишки спостерігали у них у терміни від 6 і більше 18 років після завершення променевої терапії. Необхідно зазначити, що цим пацієнткам внутріпорожнинну гамма-терапію проводили джерелами низької активності.

У період до 15 років рак прямої кишки діагностовано у 7 хворих, понад 18 років — у 12. У 4 випадках виявлено плоскоклітинний рак, у 15 — аденокарциному.

У 6 пацієнток рак прямої кишки діагностований у нижньоампулярному відділі, у 7 — у верхньоампулярному, 4 —

ректосигмоїдному, у 2 — рак сигмоподібної кишки.

Таким чином, розвиток раку прямої кишки у частини тих, хто був під спостереженням, відповідав зоні променевих ушкоджень вагіни з розвитком атрезії. Застосування хірургічного лікування дало можливість уточнити причину розвитку пухлин у сигмоподібній кишці і ректосигмоїдному відділі. Було виявлено, що розвиток пухлини на відстані 11–17 см від ануса залежить від топографічних особливостей матки, внутрішнього маткового зива та ободової кишки. У хворих цієї групи сигмоподібна кишка знаходилася глибоко у малому тазі і на всьому протязі пухлина була фіксована до матки і піхви. В усіх хворих пухлину виявлено на передній і бічній стінках кишки.

Паліативний курс хемотерапії проведено 1 хворій з IV стадією захворювання, резекцію сигмоподібної кишки — 2, операцію Петрова–Холдіна виконано 7 пацієнткам, комбіновану операцію Петрова–Холдіна — 5, операцію Гартмана — 1, Дюамеля — 3. Летальних кінців не було. Понад 5 років прожили 6 (31,6%) хворих.

Наведемо одне спостереження, яке становить значний клінічний інтерес. У клініку 05.08.1997 р. надійшла хвора Б., 59 років (історія хвороби № 4903), яка раніше перебувала на лікуванні в онкодиспансері іншої області. У 1978 р. їй було проведено лікування з приводу раку лівої грудної залози Па ст. (залозиста форма). У 1993 р. — комбіноване лікування з приводу раку правої грудної залози ШБ ст. (залозиста форма з метастазами у підпахвинні лімфовузли). Рак тіла матки III ст. діагностовано 14.04.1995 р., з приводу чого проведено курс ППТ. СОД від дистанційної гамма-терапії (ДГТ) складала 40 Гр, від внутріпорожнинної — 60 Гр. У 1996 р. розвинулася постпроменева ректовагінальна нориця; супутнє захворювання — тяжка форма цукрового діабету.

На передній стінці піхви, на рівні верхнього краю уретри визначався отвір — нориця 2,5 на 3 см. Шийка сечового міхура на протязі 1/2 відсутня і представлена тільки початковою частиною уретри.

Задня стінка вагіни на відстані 3 см від входу являє собою величезний (455 см) дефект, крізь котрий видно задню стінку прямої кишки. Краї стінок нориці рівні, рубцево змінені, однак розвитку пухлини немає. Сеча і кал виділяються через піхву.

Виконано біопсію. У наданому матеріалі виражені явища хронічного запалення. Проведено операцію (19.08.1997 р.) — ізоляцію ректовагінальної нориці шляхом формування промежинної ректостоми. Верхній і середньоампулярний відділи прямої кишки мобілізовані до рівня нориць. Утворено тунель позаду прямої кишки до зовнішнього сфінктера. Пряму кишку перетнуто над норицею, дистальний кінець (куксу) ушито двома рядами швів.

Трансплантат низведено на промежину в підслизовому шарі та фіксовано окремими швами до шкіри і слизової. Міхурно-вагінальну норицю успішно закрито 15.04.1998 р. через промежинний та міхурний доступи. Спостереження складає інтерес у зв'язку з розвитком метакронного раку грудних залоз і тіла матки та тяжких ускладнень після ПТ.

Завершуючи, слід зазначити, що й нині, незважаючи на значні досягнення в галузі клінічної онкології та радіології, виникає безліч доволі складних проблем при прогнозуванні, діагностиці та лікуванні ранніх, пізніх і деструктивних променевих ускладнень ППТ раку жіночих статевих органів. Очевидно, що істотну роль у профілактиці цих ускладнень відіграють заходи радіопротекторної дії, пов'язані із застосуванням медикаментозного захисту здорових тканин під час опромінювання. Велике значення мають і планові профілактичні огляди та раннє виявлення ускладнень. Водночас тільки хірургічне лікування дозволяє радикально вилікувати хворих з пізніми деструктивними ускладненнями.

О.С. Бондарук, В.Є. Медведєв, Т.В. Удатова С.Ю. Складар, О.Б. Князєва, Д.Л. Саган  
Інститут онкології АМН України (Київ)

### **Роль бонепфосу у проведенні симптоматичної променевої терапії кісткових метастазів раку грудної залози**

#### **The role of Bonephos in symptomatic radiotherapy for bone metastases of breast cancer**

Ураження скелета метастатичним процесом трапляється приблизно у 80% хворих на аденокарциному грудної залози, простати та легень [1]. Ці ураження у більшості випадків супроводжуються вираженим больовим синдромом, який є толерантним як до ненаркотичних аналгетиків (нестероїдних протизапальних засобів), так і до препаратів групи агоністів-антагоністів опіатних рецепторів. Крім того, метастатичне ураження кісток може ускладнюватися патологічними переломами, компресійним синдромом (стиснення спинного мозку, внутрічерепна гіпертензія та ін.), гіперкальціємією. Все зазначене вище може призводити до іммобілізації хворих та суттєвого погіршення якості їх життя.

Дистанційна променева терапія (ПТ) є традиційним засобом знеболення при метастатичному ураженні скелета. Крім того, опромінення дозволяє досягти консолидації (ремінералізації) патологічних переломів, є ефективним засобом боротьби з компресійним синдромом. Останніми роками проводять велику кількість досліджень, присвячених вивченню можливостей підвищення ефективності різних режимів опромінювання та доцільності застосування напівтотального одноразового опромінення дозою 6–8 Гр. Проте ці великофракційні режими, маючи швидку та виражену знеболювальну дію, супроводжуються значними побічними ефектами (мієлосупресія, ентерити, інтоксикаційний синдром). Крім того, їх недоліком є відсутність прискорення процесів ремінералізації в уражених кістках та майже відсутній вплив на тривалість безрецидивного періоду [2, 3].

Іншим традиційним засобом симптоматичного лікування метастатичного ураження кісток, у першу чергу при раці грудної залози (РГЗ), є застосування біфосфонатів — синтетичних аналогів одного з компонентів кісткової матриці. Ці препарати мають високу афінність до кристалів гідроксіапатиту, що призводить до стабілізації неорганічного матриксу та сповільнення його резорбції, вони також запобігають адгезії пухлинних клітин на кістковій матриці [4]. Клодронат (бонепфос) є ефективним засобом терапії больового синдрому та гіперкальціємії при метастазах у кістки; крім того, його тривалий (протягом 1–2 років) прийом запобігає утворенню нових остеолітичних осередків у скелеті [5].

Переважає більшість існуючих нині досліджень присвячена вивченню ефективності поєднання біфосфонатів та різноманітних схем поліхемотерапії, однак майже відсутні роботи, спрямовані на вивчення ефективності комбінації біфосфонатів та опромінювання при лікуванні метастатичного ураження скелета.

Метою нашого дослідження була оцінка ефективності застосування препарату «Бонепфос» (клодронат) при проведенні паліативної ПТ у хворих на РГЗ із метастатичним ураженням кісток.

Дистанційну ПТ виконували за стандартною методикою

— сумарна осередкова доза (СОД) складала 30 Гр при разовій (РД) 3 Гр та фракціонуванні 5 разів на тиждень. Опромінювали на апаратах РОКУС або лінійному прискорювачі з енергією фотонів 6 МеВ. Розміри та кількість полів опромінювання залежали від локалізації та поширеності метастатичних осередків. За наявності патологічних переломів ці ділянки опромінювали в першу чергу.

З огляду на швидший прояв знеболювального ефекту при внутрішньому застосуванні бонепфосу та наявність гіперкальціємії у частини хворих, лікування розпочинали з парентерального введення препарату (щоденно протягом 5 днів у дозі 300 мг упродовж 90 хв). Сеанс опромінювання проводили через 1–2 год. після введення бонепфосу, по закінченні інфузій препарату опромінювали в звичайному режимі. По досягненні сумарної дози бонепфосу 1500 мг переходили на пероральний прийом препарату протягом 3–6 місяців (добова доза 1600 мг — 2 капсули 2 рази на день за 1–2 год. до їжі). При збереженні рівня кальцію в сироватці крові понад 3 ммоль/л після завершення курсу опромінювання хворим додатково виконували п'ятиденний курс інфузій бонепфосу у вищезгаданому режимі.

За наявності органного ураження після курсу ПТ здійснювали 3–6 курсів поліхемотерапії, переважно за схемою САФ (доксорубіцин, циклофосфан, 5-фторурацил). Усі пацієнтки протягом ПТ одержували гормонотерапію антиестрогенами (тамоксифен, тореміфен, прогестини). У разі локальних рецидивів та метастазів у медіастинальні лімфатичні вузли робили додаткове опромінювання післяопераційного рубця та середостіння відповідно.

Було проліковано 18 хворих на РГЗ з окремими (7) або множинними (11) метастазами у кістки. Найчастіше траплялось ураження хребта, кісток таза та стегнових кісток. Було діагностовано також метастатичне ураження медіастинальних лімфатичних вузлів (3), ураження легень (2), локальний рецидив (2).

Усім хворим у різні терміни виконали комбіноване або комплексне лікування, яке включало мастектомію з курсами ад'ювантної або неoad'ювантної поліхемотерапії, переважно із застосуванням схеми СМФ, деяким пацієнтам проводили перед- або післяопераційне опромінювання.

Контрольну групу склали 20 жінок із РГЗ із метастатичним ураженням скелета після комбінованого та комплексного лікування. Дистанційну ПТ ці хворі одержували за загальноприйнятою методикою, гормонотерапію — переважно із застосуванням тамоксифену.

Провідними клінічними симптомами хворих були біль та обмеження рухливості, вони були вимушені приймати великі дози ненаркотичних аналгетиків (нестероїдних протизапальних засобів — диклофенак, ібупрофен, кетопрофен та ін.) або агоністів-антагоністів опіатних рецепторів (трамадол). Крім того, жінки відзначали підвищену стомлюваність, слабкість, порушення сну, зниження апетиту.

Дослідження рівня кальцію у сироватці крові виявили наявність слабо або помірно вираженої гіперкальціємії у 7 пацієнток.

Отримані попередні результати свідчать про те, що всі хворі добре переносили запропоновані режими, а хемопроменева терапія була проведена у повному обсязі. У 13 наприкінці курсу опромінювання розвинулась лейкопенія I–II ст. Слабо та помірно виражена нудота спостерігалася протягом лікування майже у всіх обстежених, особливо при опромінюванні кісток таза та попереково-крижового відділу хребта. Ні внутрішній, ні ентеральний прийом бонепфосу практично не призводив до появи побічних ефектів. Контрольні біохімічні дослідження, аналізи сечі підтверджували відсутність нефротоксичності від внут-

---

рівенного застосування бонефосу. Тільки в 1 хворій з великою кістою нирки спостерігався епізод макрогематурії. Пероральний прийом бонефосу супроводжувався незначними диспепсичними явищами у 4 пацієнток.

У більшості випадків перші 4–6 сеансів ПТ при ураженні кісток супроводжуються короткочасним посиленням больового синдрому, що, ймовірно, пов'язано з набряком тканин, які потрапляють у поле опромінення. Зазвичай знеболювальний ефект з'являється наприкінці курсу або по його завершенні. Одночасне опромінювання та внутрішнє введення бонефосу у всіх випадках запобігало розвиткові ефекту загострення болю. Вже посеред курсу опромінювання (після закінчення інфузій бонефосу) більшість пацієнток практично відмовились або суттєво знизили дозу аналгетиків; у контрольній же групі практично всі продовжували прийом аналгетиків ще протягом 1–2 тижнів після завершення лікування. Незначний знеболювальний ефект в основній групі спостерігався лише у хворих із патологічним переломом стегна.

Усі обстежені відзначали поліпшення загального стану, нормалізацію сну, у частини хворих спостерігалось підвищення апетиту (переважно після нормалізації рівня кальцію у сироватці крові).

Повторні інфузії бонефосу були необхідними в 1 випадку з множинним ураженням скелета через помірну гіперкальціємію, що зберігалася після закінчення ПТ.

При терміні спостереження 3–12 міс. знеболювальний ефект хемопроменевого лікування виявився стійким протягом півроку у 15/18 хворих, у контрольній групі — 9/20.

Попередній аналіз результатів рентгенологічних досліджень, виконаних через 2, 4 та 8 тижнів після закінчення опромінювання, свідчить, що застосування бонефосу прискорює процеси ремінералізації та репарації кісткової тканини при проведенні паліативної ПТ.

Отже, застосування бонефосу при проведенні ПТ метастатичного ураження кісток (переважно остеолітичні метастази) у хворих на РГЗ поліпшує перебіг, прискорює появу знеболювального ефекту та процеси ремінералізації кісткового матриксу.

Поеднане використання бонефосу та опромінювання не збільшує токсичності жодного з методів.

Застосування бонефосу при паліативному опромінюванні кісткових метастазів та в подальшому дозволяє досягти стійкого аналгезувального ефекту в 83,3% хворих проти 45,0% при виконанні тільки дистанційного опромінювання.

## Література

1. Parker S.L., Tong T., Bolden S. et al. // *CA Cancer J. Clin.* — 2000. — Vol. 46. — P. 5–27.
2. Janjan N.A. // *Cancer.* — 1997. — Vol. 80. — P. 1628–1645.
3. Hoegler D. // *Curr. Probl. Cancer.* — 1997. — Vol. 21. — P. 129–183.
4. Lipton A. // *Cancer.* — 1997. — Vol. 80. — P. 1668–1673.
5. Diel I.J., Solomayer E.F., Costa S.D. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 357–363.

О.С. Бондарук, Т.В. Удатова, І.П. Отрощенко  
І.Ю. Лялька, М.Ф. Гавриленко  
Інститут онкології АМН України (Київ)

**Можливості застосування  
внутріпорожнинного опромінювання  
при лікуванні неоперабельного раку  
стравоходу**  
**Capabilities of intracavitary irradiation  
in treatment of inoperable esophageal  
cancer**

В останні роки багато уваги надається дослідженням застосування різноманітних режимів поліхемотерапії при лікуванні раку стравоходу [1, 2]. Якщо при використанні хемопроменевої терапії у поєднанні з оперативним втручанням більшість дослідників відзначають поліпшення безпосередніх та віддалених результатів, то доцільність застосування хемотерапії при консервативному лікуванні є предметом дискусії [2, 3]. Приводячи до незначущого поліпшення віддалених результатів порівняно з дистанційним опромінюванням, переважно за рахунок зменшення частоти віддаленого метастазування, хемопроменева терапія значно посилює токсичність лікування [2, 4]. Крім того, одним із суттєвих недоліків додаткового використання такої терапії при проведенні променевого лікування є те, що вона майже не зменшує ступінь дисфагії. Разом із тим, внутріпорожнинне опромінювання дозволяє в першу чергу впливати на регресію первинного осередку та, відповідно, на ступінь дисфагії, за даними більшості авторів [5]. Значна кількість досліджень свідчить, що додаткове застосування брахітерапії не приводить до вірогідного збільшення кількості та ступеня променевих ускладнень [4, 5]. Незалежно від застосування додаткових цитостатичних впливів — дистанційного опромінювання або поліхемотерапії — брахітерапія є ефективним засобом паліативного лікування злоякісної дисфагії. Таким чином, на відміну від хемотерапії, брахітерапія дозволяє не тільки підвищити показник виживаності хворих, але й поліпшити якість їх життя.

Дистанційна променева терапія (ДПТ) виконувалась у режимі секторного коливання  $2S120^\circ$  з центрацією на осередок, при положенні хворого лежачи на спині або в статичному режимі з трьох полів (переднє та два задньо-скісних); її розміри, в залежності від розмірів первинного осередку, становили 5–7S16–22 см. Оскільки рак стравоходу має тенденцію розповсюджуватися субмукозним шаром, для адекватного впливу на пухлину необхідно, щоб поле опромінювання, якщо це можливо, захоплювало не менше 5 см від дистального та проксимального країв пухлини, які визначають на первинних рентгенограмах із контрастуванням сульфатом барію. При розташуванні осередку в шийному або верхньогрудному відділах опромінювання шийного відділу стравоходу здійснювали окремо, через іншу глибину залегання останнього, в статичному режимі з захопленням шийно-надключичних лімфатичних вузлів з одного фігурного поля або з трьох полів (переднє та два бокових). Разова осередкова доза (РОД) становила 2 Гр, сумарна (СОД) — 55–60 Гр (за 2 етапи). Після досягнення СОД 30 Гр робили 7–10-денну перерву. На другому етапі до дистанційного опромінювання приєднували брахітерапію.

Внутріпорожнинну терапію виконували на апараті АГАТ-ВУ із застосуванням джерел  $^{60}\text{Co}$  (номінальна активність 260 мКі [9620 МБк], потужність дози 1200–1500 сГр/год на відстані 1 см від осі джерела). Сеанс внутріпорожнинної терапії виконували після премедикації (5,0 мл розчину баралгіну внутрим'язово та 0,5 мл розчину атропіну сульфату підшкірно і, за необхідності, 2,0 мл розчину реланіуму внутрим'язово) та обробки глотки 10%-ним розчином лідокаїну.

Опорною точкою (нормування) для внутріпорожнинного опромінювання вважали точку на відстані 0,5 см від поверхні слизової оболонки стравоходу. РОД — 5 Гр, СОД — 15–20 Гр при фракціонуванні 1 раз на тиждень. Доза на поверхні слизової оболонки за один сеанс брахітерапії — 9–14 Гр. Терапевтична ізодоза охоплювала осередок та 3 см візуально неуразених тканин за даними первинних досліджень. Оптимального дозного розподілу вздовж терапевтичного контуру, що охоплював осередок і субклінічні зони поширення пухлини, досягали варіюванням часу знаходження кобальтового джерела у кожній позиції. Положення ендостата контролювали рентгенологічно.

Контрольну групу склали 36 пацієнтів, які отримали радикальний курс дистанційної променевої терапії (ДПТ-група). Опромінювання виконували у статичному (з трьох полів) або динамічному режимі (ротація  $2S120^\circ$  або  $360^\circ$ ) при середньому фракціонуванні дози (РОД 3–4 Гр) 5 разів на тиждень до СОД 45–55 Гр.

Параметри дистанційного опромінювання обчислювали за допомогою програми, розробленої у нашому відділі, а розрахунки для внутріпорожнинного опромінювання виконували за допомогою адаптованої нами для апарата АГАТ-ВУ версії Brachytherapy Planning System для апарата «Selectron» фірми «Nucletron-Oldelft». В останні роки для визначення розмірів полів опромінювання, розташування ендостата та симуляції сеансу опромінювання застосовували апарат «Simview» фірми «Siemens».

Перед початком, а також у процесі лікування, проводили загальноклінічні, рентгеноскопичні, рентгенографічні дослідження (оглядова рентгенографія органів грудної клітки; контрастне дослідження стравоходу, у частини хворих — із подвійним контрастуванням); ендоскопічні (фіброезофагоскопія та бронхоскопія) та ультразвукові дослідження; з 1995 року додатково використовували комп'ютерну томографію (апарат «Somatom 100» фірми «Siemens»). Для морфологічної верифікації діагнозу усім хворим обов'язково виконували гістологічне дослідження біоптату.

За розробленою методикою проліковано 45 хворих (ППТ-група) віком 45–74 роки (середній вік  $52,31 \pm 6,2$  року). Плоскоклітинний рак було діагностовано у 36 осіб, недиференційований — у 6, аденокарциному — у 3. У 18 хворих первинний осередок розташовувався у шийно-верхньогрудному відділі стравоходу, у 12 — у верхньогрудному, у 11 — у середньогрудному та у 4 — у нижньогрудному. За поширеністю процесу хворі розподілялися таким чином: T1 — 4 чоловіки, T2 — 19, T3 — 22; збільшення медіастинальних або шийних лімфатичних вузлів визначено у 21 особи, ураження екстраезофагеальних структур (підостання до трахеї, ураження п. гессигенс) — у 11. Відповідно за стадіями хворі розподілилися так: II стадія — 7 осіб, III — 20, IV — 18. Основною скаргою,

що висували всі хворі, було утруднення при ковтанні та проходженні їжі стравоходом. Крім того, більшість пацієнтів відчували біль за грудиною, що посилювався при проходженні їжі, та значну втрату маси тіла. Тривалість захворювання від появи перших суб'єктивних відчуттів до звертання у лікувальні заклади, зі слів пацієнтів, становила від 2 до 6 місяців.

У відповідності до класифікації, запропонованої Московським науково-дослідним інститутом онкології ім. П.А.Герцена, приблизно у 60% хворих визначалась дисфагія III, у поодиноких випадках — I ступеня. Дефіцит маси тіла складав 5–18 кг, у середньому — 12,34 кг.

Безпосередню ефективність променевої терапії оцінювали за даними рентгенологічних та ендоскопічних досліджень одразу та через 1,5–2 місяці після закінчення опромінювання. Прискорення пасажу барію, збільшення просвітку стравоходу, часткове відновлення перистальтичних рухів спостерігалось при контрольних дослідженнях перед початком другого етапу опромінювання у більшості хворих. Крім того, майже 80% їх відзначали збільшення маси тіла на 3–5 кг.

Вважається, що інфільтративні форми новоутворень вмщують більшу кількість гіпоксичних клітин, повна девіталізація яких потребує значно вищих доз іонізуючого випромінювання, що можливо лише у разі використання брахітерапії, яка дозволяє значуще зменшити обсяг опромінювання довколишніх здорових тканин. Так, із 17 хворих з екзофітною пухлиною повна регресія спостерігалась у 53,85% випадків одразу після закінчення лікування та у 84,62% — через 2 місяці, тоді як з 28 хворих з ендоефітним ростом — у 26,32 та у 31,58% відповідно. Незалежно від форми росту повна регресія спостерігалась у 53,13±5,2% хворих через 2 місяці після завершення лікування.

Слід зазначити, що на відміну від точки зору Р.Thomas та співавт. [3], ми спостерігали прямий зв'язок між частотою повної регресії та рівнем виживаності.

В останні роки при недостатній регресії пухлини, особливо при ендоефітних її формах, через 2–3 тижні після променевої терапії хворим проводили поліхемотерапію із застосуванням цисплатину та 5-фторурацилу.

Вивчення частоти променевих реакцій виявило, що до терміну закінчення повного курсу опромінювання, незважаючи на дезінтоксикаційну та симптоматичну терапію, розвиток та посилення кволості, виникнення стійкого больового синдрому, що посилювався при прийманні їжі, мали місце майже у всіх хворих.

Езофагіти II ступеня виявлено у 68,75% хворих ППТ-групи та у 47,22% — ДПТ-групи. Післяпроменеві виразки, які загоїлися протягом 1–5 місяців при проведенні відповідної симптоматичної терапії, ми спостерігали у 9,36 та 15,41% хворих відповідно. Перебіг езофагітів значно полегшувався при застосуванні пектинового фітобальзаму та сукральфату. Аналіз пізніх променевих ускладнень свідчить, що їх частота не збільшується при додатковому застосуванні внутрішньопорожнинного опромінювання: післяпроменеві нориці спостерігали у 3,13% хворих, доброякісні післяпроменеві стриктури — у 21,88%, післяпроменеві виразки — 9,38%; при проведенні тільки дистанційного опромінювання — відповідно, 8,33; 38,89; 8,33%. Збільшення кількості променевих ускладнень в ДПТ-групі може бути пов'язано із застосуванням

вищої разової дози, що згідно з радіобіологічними прогнозами та результатами клінічних досліджень призводить до зростання кількості пізніх променевих ускладнень.

Дисфагії зменшилися до I–0 ступеня майже у 80% хворих після проведення ППТ протягом першого року, тоді як дистанційне опромінювання дозволяло досягти аналогічного ефекту не більше, як у половини хворих.

Аналіз віддалених результатів лікування свідчить, що застосування внутрішньопорожнинної терапії дозволяє значно підвищити виживаність хворих на рак стравоходу. Тривалість безрецидивного періоду складала 19,2±4,3 місяці в групі, де проводили поєднану променеву терапію та 10,8±4,1 місяці в групі з тільки дистанційним опромінюванням ( $p < 0,05$ ).

Аналіз подальшого розвитку захворювання виявив, що якщо частота локальних рецидивів та метастатичного ураження у групі з ППТ становила 13,3 та 16,3%, відповідно, то у ДПТ-групі — 52,8 та 44,5%.

Показники 1-, 3- та 5-річної виживаності склали відповідно 72,73±6,2; 27,23±5,7 та 18,67±4,9%. При проведенні тільки дистанційного опромінювання вони не перевищували 36,11±5,1; 8,33±4,1 та 4,11±2,1%.

Таким чином, додаткове застосування брахітерапії при проведенні консервативного лікування раку стравоходу значуще підвищує безпосередні та віддалені результати опромінювання порівняно з тільки дистанційною променевою терапією, не приводячи до збільшення частоти і вираженості променевих реакцій та ускладнень.

## Література

1. Adelstein D.J., Rice T.W., Rybicki L.A. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18. — P. 2032–2039.
2. Smith T.J., Ryan L.M., Douglass H.O. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1998. — Vol. 44. — P. 437–442.
3. Thomas P., Doddoli C., Giacoia A. et al. // *Ann. Chir.* — 1997. — Vol. 51. — P. 222–231.
4. Fritz P., Wannemacher M. // *Strahlenther. Onkol.* — 1997. — Vol. 173. — P. 295–308.
5. Potter R., Prott F.G. *Endolumenal HDR-brachytherapy in esophageal cancer // ESTRO Teaching course on modern brachytherapy techniques.* — Venice, Italy, 26–31 March, 2000. — P. 701–722.

Л.Я. Васильєв, Г.І. Ткаченко  
С.І. Роздільський, О.Г. Кондратьєва  
П.І. Костя, Ю.Г. Ткаченко  
Інститут медичної радіології  
і.м. С.П. Григор'єва АМН України (Харків)

### Сучасні підходи в діагностиці та лікуванні раку щитоподібної залози Modern approaches to diagnosis and treatment of thyroid cancer

У діагностиці патології щитоподібної залози (ЩЗ) велику роль відіграють дані анамнезу та фізикального обстеження: термін появи збільшення ЩЗ, чи передувала цьому висока температура тіла, наявність болю, вузлів у тканині ЩЗ, їх розмір, консистенція та рухомість.

Ознаками ймовірної злоякісної патології може бути швидке зростання, велика твердість вузла, його зв'язок із навколишніми структурами ший, зміни тембру голосу, наявність збільшених лімфатичних шийних та надключичних вузлів, їх тверда консистенція, рухомість, відсутність болю при пальпації, а також наявність віддалених метастазів (легені, кістяк, головний мозок, печінка, м'які тканини та ін.), опромінення голови та ший в анамнезі. Відомо, що від 5 до 10% пальпованих вузлів ЩЗ є злоякісними [1, 2].

Велике значення мають дані про рівень тиротропного гормону (ТТГ), зміни якого свідчать про наявність доброякісного захворювання. У більшості пацієнтів із нормальним рівнем ТТГ відрізнити доброякісні захворювання від злоякісних вдається за допомогою тонкоголкової біопсії.

Для діагностики тироїдних захворювань застосовують такі радіонуклідні методи, як радіоіндикація (тест накопичення  $^{131}\text{I}$ ), гамма-топографічне обстеження (сканування, сцинтиграфія) з тиротропними ( $^{131}\text{I}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) та туморотропними ( $^{67}\text{Ga}$ -цитрат,  $^{111}\text{In}$ -цитрин) РФП, *in vitro* визначення тироїдних гормонів ( $\text{T}_3$ ,  $\text{T}_4$ , ТТГ) та пухлинних маркерів (ТГ, РЕА, КТ), остеосцинтиграфія, сцинтиграфія всього тіла на «залишкових» активностях.

Радіоіндикацію та сканосцинтиграфію з тиротропними РФП виконують: 1) на етапі первинної діагностики з метою визначення функціональної активності ЩЗ та характеру фіксації РФП (при злоякісних пухлинах у більшості випадків на сканогамі виявляється «холодна» чи «тепла» зони різних розмірів із досить чіткими контурами); 2) після попередньо проведеного протипухлинного лікування для візуалізації можливих «тироїдних залишків», метастатично змінених лімфатичних вузлів і, в деяких випадках, функціонально активних метастазів у легенях.

Гамма-топографічне дослідження з туморотропними препаратами нині виконують рідко, зважаючи на розширення можливостей аспіраційної біопсії під контролем УЗД. При сумнівних результатах ехографічного та радіонуклідного досліджень, підозрі на малігнізацію тироїдного новоутворення, поширенні останнього за межі ший у передне середостіння позитивна радіосцинтиграфія має передувати біопсії ЩЗ [3].

При злоякісних новоутвореннях у понад 75% випадків діагностують зону гіперфіксації туморотропного РФП (200% і більше у порівнянні з контралатеральною стороною). При аденомах, вузлових зобах та тироїдитах процент фіксації РФП значно нижчий і перебуває в межах 120–200%. Слід зазначити, що пункцію залози необ-

хідно виконувати в місці максимальної фіксації РФП, що значно підвищує чутливість даної методики.

Найінформативнішим методом виявлення рецидиву або продовження пухлинного процесу, який дозволяє візуалізувати пухлинну генералізацію та встановити функціональну активність метастазів, є гамма-топографічне дослідження всього тіла після прийому 150–200 МБк  $^{131}\text{I}$  або на «залишкових активностях» у разі проведення радіотерапії. На сцинтиграмах у випадку метастатичного ураження легень чи кістяка відзначається фіксація радіоїоду в метастазах.

За допомогою сцинтиграфії на залишкових «активностях» метастатичне ураження легень виявляється раніше (на 4–6 місяців) порівняно з рентгенологічним дослідженням. В окремих випадках рентгенологічне дослідження може бути неінформативним протягом тривалого часу.

Рак часто метастазує в легені та кістяк, що зумовлює необхідність рентгенологічного обстеження.

Рентгенологічне дослідження легень проводять у кожному випадку встановлення осередкового характеру патології ЩЗ, обов'язково перед хірургічним утручанням з приводу вузлового зобу, аденоми чи тироїдного раку.

Метастази раку ЩЗ у легені виявляються, головним чином, вузликовою дисемінацією: солітарні метастази трапляються значно рідше.

Таким чином, діагностика раку ЩЗ у кожному випадку має бути повною, раною, комплексною та ефективною. На першому (скринінговому) етапі застосовують клінічне обстеження та ехографічну діагностику. На другому етапі (верифікація) виконують радіонуклідне, рентгенологічне дослідження та пункцію пухлини під контролем ультразвукового дослідження (УЗД).

Пацієнти з уже встановленим діагнозом тироїдного раку після лікування підлягають диспансерному обстеженню в спеціалізованих центрах, клініках чи у спеціаліста онколога-ендокринолога-педіатра кожні 3 місяці протягом перших 2 років по виявленню пухлини і не рідше 1 разу кожні 6 місяців при 3 клінічній групі захворювання.

Останнім часом опублікована достатня кількість наукових робіт, що стосуються ультразвукової діагностики захворювань ЩЗ [4, 5]. Методика УЗД проста, доступна і нешкідлива. Вона повинна включати ехографію зони пальпованого ущільнення та регіонарних лімфатичних вузлів.

Ультразвукове дослідження відіграє значну роль в оцінці величини новоутворень, структури контурів, взаємовідношення з прилеглими тканинами та судинно-нервовими магістралями. За допомогою УЗД можливо визначити характер тироїдної патології на субклінічному рівні, а інколи — і пухлинну трансформацію.

Впровадження в діагностичний процес пункційної аспіраційної біопсії, контрольованої ультразвуковим скануванням, значно розширило можливості розв'язання проблеми ранньої діагностики патології ЩЗ і дозволило здійснювати порівняння клінічних, цитологічних і морфологічних даних.

У клініці протягом кількох років широко використовують аспіраційну біопсію при УЗД контролі положення пункційної голки.

Нині точність дослідження тонкоголкової аспі-

раційної біопсії є найінформативнішим методичним підходом, що дозволяє конкретизувати природу новоутворень ЩЗ і виявити безсимптомні тироїдні карциноми.

Ми глибоко переконані, що сучасні підходи в ранній діагностиці тироїдної патології повинні базуватися на даних анамнезу, фізикального обстеження, радіонуклідних досліджень та ультразвукової тонкогілкової аспіраційної біопсії у порівнянні з гістологічними та морфологічними даними.

Основою лікування раку ЩЗ є: 1) хірургічне лікування; 2) терапія радіоактивним йодом; 3) супресія ТТГ тироїдними препаратами.

Хірургічне лікування є основним у будь-якому повному курсі, найефективнішим вважається тироїдектомія.

В останні десятиліття кардинально змінилися підходи до тактики лікування захворювань ЩЗ, переглянута концепція променевої терапії раку ЩЗ. Дистанційну телегамматерапію сьогодні проводять тільки у випадках поширеного місцевого процесу з включенням нервово-судинного пучка ший, трахеї, проростання пухлини в суміжні тканини, коли хірургічне втручання пов'язано з великим ризиком для життя, а також у випадках медулярного, анапластичного та низькодиференційованого раку.

При диференційованих формах раку ЩЗ у післяопераційному періоді виконують тільки радіоїодотерапію масивними активностями — 2960–3700 МБк. У зв'язку з цим виникає необхідність збільшення кількості «активних» ліжок у спеціалізованих медичних закладах.

Зараз у медичних закладах України «активні» ліжка використовують лише в Інституті медичної радіології ім С.П.Григор'єва АМНУ (15 ліжок) та деяких інших медичних установах — не більше 15, тобто разом — 30.

Таким чином, обстеження ЩЗ значною мірою залежить від дослідження рівня ТТГ. Підвищений або знижений рівень ТТГ свідчить про доброякісний характер змін у ЩЗ, у пацієнтів із нормальним рівнем ТТГ відрізнити доброякісний процес від злоякісного можливо за допомогою тонкогілкової пункційної біопсії новоутворень ЩЗ. Значну роль у діагностиці метастатичного ураження легень, кістяка та інших органів відіграє проведення сцинтиграфії з <sup>131</sup>I.

Основним методом лікування раку ЩЗ є хірургічний метод (тироїдектомія) з подальшим лікуванням <sup>131</sup>I (2960–3700 МБк). Усі вузли із підозрою на малігнізацію підлягають видаленню.

У зв'язку з тим, що нині не проводять дистанційну гамматерапію диференційованих форм раку ЩЗ, виникла необхідність збільшення кількості «активних» ліжок у спеціалізованих медичних закладах, де потрібно проводити радіоїодотерапію як найефективніший спосіб лікування.

#### Література

1. Кандор В.И. // Проблемы эндокринологии. — 1999. — Т. 45, № 1. — С. 3–7.
2. Олейник В.А., Эпштейн Е.В., Явнюк А.В. // Журн. Акад. мед. наук Украины. — 1999. — Т. 5, № 1. — С. 149–153.
3. Васильев Л.Я., Ткаченко Г.И., Афанасьева Н.И. и др. // УРЖ. — 2000. — Т. VIII, вып. 4. — С. 414–416.
4. Аветисьян И.Л., Яровой А.О., Гульний Н.В. // Лікар. справа. — 1999. — № 1. — С. 106–110.
5. Ершова Г.И., Москвинева И.Н. // Клиническая медицина. — 2000. — № 12. — С. 54–56.

---

Ю.О. Вінник, Л.П. Чибісов

*Харківська медична академія післядипломної освіти (Харків)*

**Вплив неоад'ювантної хемопроменевої терапії на результати лікування хворих на рак прямої кишки**

**Influence of neoadjuvant chemotherapy on results of rectal cancer treatment**

Актуальність проблеми лікування хворих на рак прямої кишки (РПК) зумовлена достатньо великою часткою імплантаційних рецидивів і високим рівнем смертності від місцевого прогресування захворювання навіть при застосуванні комбінованих методів [1, 2]. За даними літератури, 5-річна виживаність у разі III ст. РПК за умови комбінованого лікування і тільки хірургічного вірогідно не відрізняється і складає відповідно 29,4 і 25,7%.

Перспективним напрямком у підвищенні ефективності терапії злоякісних пухлин визнано хемопроменевий метод, але його широке використання на передопераційному етапі стримується припущенням про високий ризик ускладнень [3, 4].

Хемопроменева терапія (ХПТ), ймовірно, може ще погіршити технічно складні умови формування сигморектоанастомозу при ураженні проксимального відділу прямої кишки.

Метою нашого дослідження було оцінити безпосередні віддалені результати комплексного лікування хворих на рак верхньо-ампулярного відділу прямої кишки (РВАПК) з неоад'ювантним хемопроменевим впливом.

У дослідження було включено 103 пацієнти з РВАПК II–III ст. Наявність злоякісної пухлини доведено гістологічно на діагностичному етапі. Всі мали аденокарциному різного ступеня диференціювання. Вік — 29–76 р. По розподілу за статтю, віком, поширеністю та характером пухлинного процесу групи не відрізнялись. До I групи були включені 49 хворих, яким проведено хірургічне лікування у радикальному обсязі. Внутрічеревні резекції (ВЧР) виконані у 27 (55,1%), черевноанальні (ЧАР) — у 22 (44,9%). До II групи включили 54 особи, у яких радикальному хірургічному втручання передувало хемопроменеве лікування; ВЧР виконані 36 (66,7%) пацієнтам, ЧАР — 18 (33,3%).

Неоад'ювантну ХПТ починали з внутрічеревної поліхемотерапії (ВЧПХТ) щодобово 5-фторурацилом (ФУ), разова доза 0,6 г/м<sup>2</sup>, курсова — 4–6 г, і цисплатином (разова доза 60 мг/м<sup>2</sup>).

Для проведення ВОПХТ у черевну порожнину за Сельдінгером справа від пупка вводили хлорвініловий катетер. Препарати розводили в 400–800 мл ізотонічного розчину натрію хлориду і вводили за допомогою системи для переливання крові зі швидкістю 60–80 краплин за хвилину. З 1-го дня — щодня до досягнення курсової дози вводили ФУ. З 2-го дня починали дистанційну ПТ (СОД 20 Гр), а по її закінченні — однократно цисплатин. Після курсу передопераційної ВЧПХТ катетер видаляли і через 1–2 дні виконували оперативне втручання.

Для оцінки результатів віддаленої виживаності застосовували інтервальний метод побудови таб-

Таблиця 1 — Аналіз післяопераційних ускладнень у хворих на РПК після ЧАР і ВЧР

Характер ускладнення	Група					
	I (n = 49)		II (n = 54)		Разом (n = 103)	
	абс. кільк.	%	абс. кільк.	%	абс. кільк.	%
Неспроможність анастомозу	2	4,08±2,83	1	1,85±1,83	3	2,91±1,66
Перитоніт	1	1,04±2,02	1	1,85±1,83	2	1,94±1,36
Тазова флегмона	1	2,04±2,02	0	0±1,75	1	0,97±0,97
Некроз мезентеріальної кишки	2	4,08±2,83	3	5,56±3,12	5	4,85±2,12
Нагноєння післяопераційної рани	2	4,08±2,83	3	5,56±3,12	5	4,85±2,12
Пневмонія	0	0±1,92	1	1,85±1,83	1	0,97±0,97
Цролозічні	4	8,16±3,91	5	9,26±3,94	9	8,74±2,78
Серцево-судинні	1	2,04±2,02	1	1,85±1,83	2	1,94±1,36
Разом	13	26,53±3,31	15	27,78±6,10	28	27,18±4,38

Таблиця 2 — Середня та 5-річна виживаність хворих на РПК в залежності від методів лікування

Термін життя після лікування	Хірургічне лікування	Комплексне лікування
Середня тривалість життя (року): загальна	3,21±0,05	3,47±0,06
без метастазів	3,38±0,07	3,62±0,08
із метастазами	2,36±0,3	3,08±0,19
П'ятирічна виживаність (%)	58,5±7,4	71,1±6,9
загальна без регіонарних метастазів	63,8±8,6	78,7±7,2
із регіонарними метастазами	31,3±7,9	43,5±17,8

лиць доживання, дані про виживаність за наявності регіонарних метастазів і без них по групах, відсоток рецидивів та середньої тривалості життя. Були визначені помилки табличних показників кумулятивної виживаності та середньої тривалості життя. Метод побудови таблиць доживання (за Двойриним) враховує усіх хворих, включених у дослідження [5].

Безпосередні результати лікування РПК проаналізували за характером і частотою розвитку післяопераційних ускладнень та післяопераційної летальності (табл. 1). Ми виявили, що застосування комплексної терапії не збільшує кількість і не змінює структуру післяопераційних ускладнень.

Аналіз причин летальних кінців за різної тактики лікування РПК показав, що в цілому післяопераційна летальність склала 0,97%. У групі хірургічного лікування загинув 1 хворий (2,0%) внаслідок тазової флегмони, у групі комплексно — летальних кінців не було ( $p > 0,05$ ).

Укладаючи таблиці доживання, ми не враховували післяопераційні летальні кінці. У проведеному дослідженні зважали на 3 параметри: чи живий пацієнт, чи помер від основного захворювання, чи зник з-під спостереження або помер від інтеркурентних захворювань.

В обох групах при оцінці результатів віддаленої виживаності ми виділяли 2 підгрупи: із метастазами та без метастазів і розраховували досліджені показники по підгрупах (табл. 2).

Місцеві рецидиви розвинулися у 10 (9,7±2,9%), з них у 2 (20,0±12,7%) були розташовані в зоні анастомозу. У 6 (60,0±15,5%) поширеність пухлинного процесу відповідала Т4, у 4 (40,0±15,5%) — Т3. У 9 (90,0±9,5%) із місцевими рецидивами, що розвивалися, були уражені

ми лімфатичні вузли, у 4 (40,0±15,5%) поширеність відповідала N2 і у 5 (50,0±15,8%) — N1.

Терміни розвитку рецидивів склали 8 міс. — 4,2 року, але у більшості хворих — 9 (90,0±9,5%) рецидив був зареєстрований у перші 2 роки після операції. Резекцію місцевого рецидиву вдалося виконати лише в 1 (10,0±9,5%) пацієнта. Решті після підтвердження діагнозу проводили ХПТ або хемотерапію.

Рецидиви в групі хірургічного лікування розвинулися у 7 (16,3±5,3%), при комплексному — у 2 (3,70±2,57%,  $p < 0,05$ ). Застосування комплексної терапії із передопераційною дистанційною ПТ, поєднаною з ВЧПХТ, дозволило вірогідно знизити кількість місцевих рецидивів із 16,3±5,3% при хірургічному лікуванні до 3,7±2,6% — при комплексному.

Отже, проведення неoad'ювантної терапії ФУ (0,6 г/м<sup>2</sup>, курсова доза 4–6 г) у поєднанні з дистанційною ПТ (СОД 20 Гр) із наступним введенням цисплатину (60 мг/м<sup>2</sup>) не ускладнює оперативне втручання та не збільшує кількість післяопераційних ускладнень і летальних кінців. Проведення комбінованого лікування за запропонованою схемою зменшує кількість рецидивів та збільшує середню тривалість життя.

## Література

1. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями (Рук-во для врачей) / Под ред. В.И. Чиссова. — М.: Медицина, 1989. — 560 с.
2. Шпарик Я.В., Билынский Б.Т. Химиотерапия рака толстой кишки. — Львов: Ebewe, 1999. — 48 с.
3. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. // Рос. онкол. журн. — 1998. — № 3. — С. 76–79.
4. Faivre-Finn C., Benhamiche An.-M. et al. // Rad. and Oncol. — 2000. — Vol. 57 — P. 137–142.
5. Двойрин В.В., Клименков А.А. Методика контролируемых клинических испытаний. — М.: Медицина, 1985. — 144 с.

М.Ф. Гавриленко, А.Ю. Чорнай  
Т.І. Лошак, І.М. Репецька  
Інститут онкології АМН України (Київ)

### Оцінка точності підведення поглинутих доз за допомогою *in vivo* дозиметрії при дистанційній променевої терапії

### Evaluation of accuracy of absorbed dose application using *in vivo* dosimetry at distance radiotherapy

Одна з основних задач променевої терапії (ПТ) — це підведення поглинутої дози до об'єму-мішені з мінімальною похибкою. Встановлено, що відхилення підведеної дози в референтній точці від 5 до 10% може призвести до значних змін локального контролю пухлини або до променевих ускладнень з боку навколишніх здорових тканин [1,2]. З метою обмежити кількість помилок протягом лікування всесвітньо відомі організації ВООЗ та МАГАТЕ рекомендують здійснювати програму гарантії якості ПТ, яка полягає у впровадженні спеціальних заходів для контролю кожного технологічного кроку лікувального процесу. Важливим аспектом цієї програми є перевірка дози, що отримує пацієнт, безпосередньо протягом сеансу опромінювання за допомогою спеціального методу *in vivo* дозиметрії, який дозволяє виміряти поглинуту дозу в референтних умовах з точністю не менше 5% (напівпровідникові та термомінесцентні детектори) [1,3,4].

Досвід багатьох клінік світу свідчить про те, що навіть за умови новітнього обладнання та високого рівня організації процесу ПТ систематичний моніторинг доз методом *in vivo* дозиметрії впродовж опромінювання виявляє безліч різних за причинами помилок.

На етапі впровадження в клінічну практику лінійного прискорювача «Меватрон КД2» з метою перевірки стабільності роботи апарата щодо потужності дози (моніторингових одиниць) та щоб запобігти помилкам, пов'язаним із людським фактором, у відділенні ПТ виконували *in vivo* дозиметрію хворих. Цю роботу розпочали та методично відпрацьовували разом із професором Католицького університету м. Льовена Жан ван Дамом за програмою спільного проекту з МАГАТЕ «Гарантія якості променевої терапії в Україні» [4].

*In vivo* дозиметрію здійснювали під час дистанційної ПТ на пучках лінійного прискорювача з енергією 6 MeV у режимі гальмівного випромінювання. Для безпосереднього вимірювання підведеної дози до пацієнта використовували багатоканальний дозиметр MULTIDOS (PTW Freiburg, Німеччина), укомплектований напівпровідниковими детекторами (НПД) для різних діапазонів енергій фотонних пучків: 1–4 MeV, 6–12 MeV, 15–25 MeV.

Порівняно з традиційно використовуваними іонізаційними детекторами напівпровідникові детектори мають особливості, які визначають і переваги і недоліки у використанні для дозиметрії. В розрахунку на однакову поглинуту енергію в НПД утворюється приблизно на порядок більше носіїв електричних зарядів, ніж у чутливому об'ємі іонізаційної камери. Густина речовини напівпровідникового детектора на декілька порядків вища густини газу в камері, тому і поглинена енергія (в розрахунку на однакову густину потоку випромінювання) в НПД на декілька порядків більша, що й зумовлює головну особливість НПД — високу чутливість при малих розмірах. Висока рухливість носіїв заряду визначає недовгий час збирання електричних зарядів на електроди. Це істотно знижує ймовірність рекомб-

інації доданих і від'ємних зарядів. При обчисленні на однакову напруженість електричного поля можна знехтувати ефектом рекомбінації в НПД порівняно з газовими камерами. Крім того, велика рухливість носіїв зарядів за інших рівних умов забезпечує великий іонізаційний струм (для розрахунку на однаковий іонізаційний ефект НПД вимагає на декілька порядків меншої електричної напруги, ніж газовий).

В інституті онкології використовували НПД ISORAD *n*-типу. Слід зазначити, що існують НПД *p*-типу, більш резистентні до кумулятивної дози. Чутливість детекторів *p*-типу зменшується на 0,1% за 100 Гр на відміну від детекторів *n*-типу, для яких зменшення дорівнює 4,5% за 100 Гр. Залежність чутливості від температури для діодів *p*-типу більш лінійна, тому краще використовувати для *in vivo* дозиметрії саме їх [4, 5].

Чутливий об'єм детектора ISORAD *n*-типу складає 0,25 мм<sup>3</sup>, діаметр моделі — 7,1 мм, номінальна напруга — 1,0 нКл/рад. Він може отримати 1500 експозицій по 200 рад кожна, або тотально 300000 рад. Циліндрична конфігурація дозволяє просто й оптимально розмістити його на пацієнті, навіть на нерівних поверхнях. Також ця форма зручна для використання на фантомі. Кремнієві діоди вже використовують багато років для вимірювання на фотонних і електронних пучках у радіотерапії. Ці детектори, які споряджені високоякісним електрометром, є унікальною комбінацією точності, малого розміру, безпосереднього зчитування інформації та простоти використання. Два фактори, що обмежують їх точність, — це характеристики напрямку та накопичення радіаційних втрат. Зменшення цих впливів у сучасних діодах відбувається завдяки домішкам благородних металів та застосуванню складної техніки для установки. Фактори зараз так мінімізовані, що можна використовувати детектори в будь-якому навколишньому середовищі, поки підтримується висока точність та відтворюваність. Слід зазначити також, що типові варіації чутливості з температурою складають для детектора 0,1% на 1°C, але циліндрична конфігурація діода мінімізує поверхню контакту з пацієнтом.

Переваги НПД, пов'язані з високою чутливістю, малими габаритами, низькою зовнішньою напругою, частково компенсуються порівняно складною технологією виготовлення. Використання НПД у дозиметрії для вимірювання експозиційної і поглинутої доз обмежене відчутною залежністю дозової чутливості від енергії випромінювання. Теоретичний аналіз залежності вимірюваного сигналу від поглинутої енергії не дає простого і надійного способу компенсації енергетичної залежності чутливості, але малі габарити, можливість створення практично точкових дозиметрів з малою напругою живлення роблять НПД незамінними в клінічній дозиметрії. Принциповий недолік НПД — невизначеність у величині чутливого об'єму, що ускладнює можливість їх застосування у метрологічних установках для абсолютних вимірювань дози. Вони можуть виступати лише як вторинні прилади, що потребують калібрування саме на тих пучках опромінення, на яких і будуть використовуватися.

Калібрування НПД є однією з найважливіших частин впровадження *in vivo* дозиметрії в клінічну практику [2,3,6]. Як референтний детектор для калібрування використовували дозиметр фірми CAPINTEC з іонізаційною камерою типу Farmer PR-06C (Air Equivalent Plastic Farmer Replacement Ionization Chamber) [7]. Іонізаційна камера, що в даному випадку виступає еталонною, відкалібрована разом з електрометром у повітрі на джерелі <sup>60</sup>Co у лабораторії вторинного стандарту Німеччини з точністю 2%. Об'єм камери 0,65 мл, діаметр 7,0 мм, довжина 22 мм, товщина стінок 0,28 мм. Діод

калібрували в точці максимуму іонізації (визначення глибини максимуму поглинутої дози було здійснено за допомогою відносної дозиметрії у водному фантомі системи WP-700). Глибина максимуму іонізації визначається як функція залежності від енергії та розміру поля. Для референтного поля (10S10 см<sup>2</sup>) та енергії 6 MeV ця величина становить 1,5 см. Повітряно-еквівалентну камеру розміщують на глибині 1,5 см у водно-еквівалентному пластиковому фантомі, а НПД закріплюють на поверхні фантома, в центрі осі пучка. Слід зазначити також, що НПД обладнаний спеціальним build-up покриттям, яке забезпечує електронну рівновагу на межі двох середовищ, збільшує чутливість і стабільність та дозволяє детектору в разі використання діода на одному й тому ж пучку реєструвати приблизно дозний еквівалент максимуму іонізації. Калібрування проводять у референтних умовах — поле 10S10, відстань від джерела до шкіри пацієнта — 1м (згідно з Протоколом МАГАТЕ, Технічний звіт № 277, 1997 та Протоколом Асоціації медичних фізиків Нідерландів) [8].

Калібрувальний коефіцієнт розраховують як відношення показників іонізаційної камери та напівпровідникового діода:

$$k = (P_{\text{іон.кам.}} / P_{\text{діода}})$$

Цей коефіцієнт змінюється в межах тисячних процента, що доводить на практиці стабільність характеристик НПД та самого методу калібрування.

Для стандартної іонізаційної камери поглинуту дозу визначають таким чином:

$$D_{w,u} = M \cdot N_k \cdot C_{w,u}, \text{ де}$$

$D_{w,u}$  — поглинута доза у воді, коли камера розташована в центрі осі пучка у водному фантомі;

$M$  — показники електрометра з урахуванням різниці між умовами навколишнього середовища під час вимірювання та нормальними умовами (калібрувальний коефіцієнт із урахуванням температури повітря, тиску і вологості), рекомбінації іонів та ефекту поляризації у даному пучку;

$C_{w,u}$  — калібрувальний коефіцієнт, відношення повітряної керми до поглинутої дози у воді, який залежить від типу камери та радіаційної якості пучка (врахування всіх коефіцієнтів похибки на різницю між складом стінки камери і водою, на різницю в складі стінки камери і повітря, на зміщення камери в ефективній точці вимірювання; врахування відношення гальмівної здатності електронів у воді і повітрі, ефекту центрального електрода на відгук камери, стем-ефекту та інших коефіцієнтів);

$N_k$  — калібрувальний коефіцієнт показників іонізаційної камери (повітряна керма) при референтному індексі якості пучка та геометрії за нормальних умов навколишнього середовища (22°C, 101,3кПа та 50% вологості).

Також досліджували залежність показників НПД від розміру поля — відношення потужності дози даного поля до потужності дози референтного.

Вимірювали додаткові калібрувальні коефіцієнти для всіх аксесуарів, використовуваних під час ПТ, — блоків захисту, клиноподібних фільтрів та підставок для них. Калібрувальні коефіцієнти розраховували за формулами

$$k_{\text{для блока}} = \left( \frac{P_{\text{іон. діода з блоком}}}{P_{\text{іон. діода}}} \right) / \left( \frac{P_{\text{іон. діода}}}{P_{\text{іон. діода}}} \right),$$

$$k_{\text{для підставки}} = \left( \frac{P_{\text{іон. діода з підставкою}}}{P_{\text{іон. діода}}} \right) / \left( \frac{P_{\text{іон. діода}}}{P_{\text{іон. діода}}} \right).$$

При розрахунку планувальної поглинутої дози зважали на фактори залежності потужності дози від розміру поля і калібрувальні коефіцієнти аксесуарів індивідуально для кожного пацієнта.

Результати досліджень зведені в таблиці.

*Характеристика похибок у проведеному дослідженні*

Діапазон похибок (%)	Причини похибок	Кількість полів	
		з помилками	загалом
5-7	неправильне виставлення ВДП та центра поля при укладанні пацієнта	19	493
7-10	неправильне виставлення ВДП при укладанні пацієнта, нерівномірність поверхні тіла	12	
>10	не враховувалася вклад вторинного розсіявання від блока при калібруванні детектора, нерівномірність поверхні тіла	3	

Примітка. ВДП — відстань «джерело-поверхня».

Перевірка підведених доз була здійснена для 493 полів. При цьому зареєстровано 34 помилки (тобто похибки більш 5%), що становило 7% від загальної кількості перевірених полів. Після їх виявлення перевіряли всі можливі джерела їх витоку та у разі з'ясування враховували у наступних сеансах опромінювання.

З усієї кількості перевірених доз 93% було підведено до пацієнтів без помилок, (відхилення становило менше 5%). Це свідчить про те, що in vivo дозиметрія є ефективним методом, який детектує будь-які помилки з боку медичного персоналу. Більшість відхилень, зареєстрованих даним методом, не могли бути виявлені іншими шляхами і могли б призвести до систематичного передозування чи недостатнього опромінення порівняно з розрахунками, а отже — і до ускладнення лікування. Таким чином, незалежний аудит підведеної дози в процесі ПТ визначає якість лікування, яка може бути забезпечена пацієнтові у відділенні променевої терапії.

## Література

1. *Lanson J. H., Essers M., Mijnheer B. J. // Radiotherapy and Oncology. — 1999. — Vol.52. — P. 51–59.*
2. *Williams J. R., Thwaites D. J. Radiotherapy physics in practice. — Oxford University Press, 1993.*
3. *Noel A., Aletti P., Malissard L. // Radiotherapy and Oncology. — 1995. — Vol.34. — P. 144–151.*
4. *Van Dam J., Marinello G. Methods for in vivo dosimetry in external radiotherapy / ESTRO. — Leuven. Garant., 1994. — Booklet 1. — P. 4–30.*
5. *Isorad solid-state detectors (Technical Manual). — Sun Nuclear Corporation. USA.*
6. *Khan F. M. The Physics of Radiation Therapy. — Williams & Wilkins, 1994.*
7. *Suzuki A., Suzuki M. N. Capintec ionization chamber probes for exposure measurements (Owner's Manual). — Pittsburgh, Pennsylvania: Capintec Incorporated.*
8. *Absorbed Dose Determination in Photon and Electron Beams. An International Code of Practice. — Vienna: International Atomic Energy Agency, 1987. — P. 1–19.*

А.О. Гонца, В.І. Молдован, Л.І. Пахолко  
О.Й. Дементьев  
Буковинська державна медична академія  
(Чернівці)  
Чернівецький обласний клінічний онкологічний  
диспансер (Чернівці)

### Шляхи покращення планування променевої терапії раку прямої кишки The ways to improve radiotherapy planning in rectal cancer

За різними статистичними даними питома вага раку прямої кишки (РПК) серед злоякісних пухлин людини складає 2–10%, а серед пухлин товстої кишки — 70–80%. Захворюваність у розвинутих країнах — близько 12 на 100000 населення [1].

Зважаючи на те, що хірургічне лікування застосовують лише у чверті хворих (через протипоказання до нього, рецидиви захворювання та відмову від операції), важливого значення набуває променевий метод лікування, особливо поєднана променева терапія (ППТ) [2, 3].

Результати променевої терапії (ПТ) РПК залежать від локалізації, розмірів пухлини, поширеності процесу на сусідні органи, в тому числі через лімфатичні шляхи [4].

Безпосередні ефекти опромінення вимагають уважного добору шляхів підведення разових та загальних доз, методик опромінювання та точності їх виконання. Для цього потрібна ретельна топометрична підготовка, яка відіграє значну роль у попередженні та лікуванні променевих ушкоджень [2, 4, 5].

Метою дослідження стали пошуки шляхів поліпшення планування ПТ РПК із комп'ютерною обробкою рентгенопометричних даних, у тому числі рентгенівської комп'ютерної томографії.

Проведено порівняльний аналіз результатів ПТ РПК залежно від топометричної підготовки 447 пацієнтів, яких лікували в Чернівецькому ООД (1985–2000 рр.).

Рентгенопометричну підготовку проводили за описаною методикою [5], але замість суміші барію в сечовий міхур ми вводили неіонну контрастну речовину «Ultravist-300». Рентгено- та латерограми, отримані за такої методики передпроменевої підготовки хворих на РПК, у більшості уможливили визначення наявності та ступеня проростання пухлини за межі стінок ураженого органа, що важливо для визначення тактики та очікуваного ефекту від ППТ РПК.

Починаючи з 2000 року ми розробляємо методику топометричного комп'ютерного планування ППТ. Особливістю даної методики є використання комп'ютерних томограм, збільшуваних до реальних розмірів у графічних програмах для проведення необхідних розрахунків (рис. 1). При цьому ми враховуємо (порівнюємо) і дані рентгенограм.

Для збільшення та опрацювання даних комп'ютерних томограм і підготовки топометричних і дозиметричних карт при плануванні застосовуємо комп'ютерні програми «Adobe Photoshop — 4,0», «Corel Draw — 7,0». Для обчислення поглиненої дози кожною точкою від статичного чи рухомого опромінення розроблені автоматизовані формули

на базі програми «Microsoft Excel — 97» із стандартизованими ізодозними картами топографо-дозиметричного розподілу еквівалентних доз для статичного та внутріпорожнинного опромінювання [5].

Дистанційну гамма-терапію на І етапі умовно оперованим пацієнтам виконували на апараті ЛУЧ-1 3 рази на тиждень двома зустрічними полями розміром 14×16 см із використанням формувального блоку попереду при відстані «джерело–поверхня» (ВДП) — 75 см, РОД 3 Гр (90%-ва ізодоза), 10 фракцій. Внутріпорожнинне гамма-опромінювання здійснювали на апараті АГАТ-В двічі на тиждень із використанням 5 джерел. Разова доза на відстані 1,3 см (200%-ва ізодоза) — 6 Гр, 5 фракцій (таблиця 1). У разі неможливості проведення операції застосовували ІІ етап ППТ, підводячи до пухлини ще 5 фракцій від дистанційного та 5 — від внутріпорожнинного компонента наведеними вище дозами. На слизовій оболонці прямої кишки створюється доза від внутріпорожнинного опромінення 100% і дистанційного — 70%. На стінки таза (лімфатичні вузли) припадає 100% дози від дистанційного і 20 — від внутріпорожнинного опромінення. Ділянка сечового міхура отримує 80% від дистанційного і 20 — від внутріпорожнинного.

При перерахунку на опромінюваний об'єм результатний КРЕ за 2 етапи на екзофітну частину пухлини в усіх хворих складав не менше 2350 оре (155 од ЧДФ чи 94 Гр), а на її основу — доза 75 Гр (за 80% сумарної ізодози). На стінки таза (лімфатичні вузли) за відповідними розрахунками результатний КРЕ = 1700 оре (92 од ЧДФ, 58 Гр), на сечовий міхур результатний КРЕ = 1560 оре (81 од ЧДФ, 50 Гр) [5].

Із введенням у дію апарата АГАТ-Р1У ми дещо змінили схему ППТ, застосовуваної раніше. Спочатку ми підводимо 5 фракцій по 3 Гр з 2 зустрічних статичних полів, а потім, для зменшення навантаження на здорові органи та тканини, використовуємо рухоме секторне опромінювання з кутом гойдання 180 або 240°. Розмір поля при рухомому опромінюванні становив від 80×120 до 100×150 мм залежно від поширеності процесу (таблиця 2).

Отже, в перерахунку на слизову оболонку та екзофітну частину пухлини від внутріпорожнинного та дистанційного компонента результатний КРЕ за 2 етапи на екзофітну частину пухлини в усіх пацієнтів залишався в толерантних межах, променеве навантаження на сечовий міхур та навколишні здорові тканини значно зменшувалося.

За даною схемою комп'ютерного планування ПТ проведено лікування 11 хворим на РПК. Методика проста у використанні, має значні економічні переваги порівняно із загальноприйнятою рентгенопометричною підготовкою, скорочує час топографо-дозиметричного планування, забезпечує більш наочне та чітке уявлення про поширеність пухлинного процесу, зменшує час та покращує точність розрахунків протягом дозиметричного планування ПТ. Запропонована методика полегшує роботу персоналу і забезпечує більш чітку укладку хворого для процедури опромінювання, що істотно впливає на результати лікування даної онкопатології.

Безпосередні результати методики дистанційного статичного, рухомого та внутріпорожнинного опромінювання протягом курсу лікування у даного контингенту демонструють зменшення променевих реакцій та дозного навантаження на навколишні здорові тканини впродовж ПТ та її легшу переносність.

Отже, використання комп'ютерних томограм та комп'ютерне планування ПТ значно скорочує час підготовки пацієнта до ПТ, покращує дозиметричне планування розподілу доз у пухлині та навколишніх здорових тканинах.

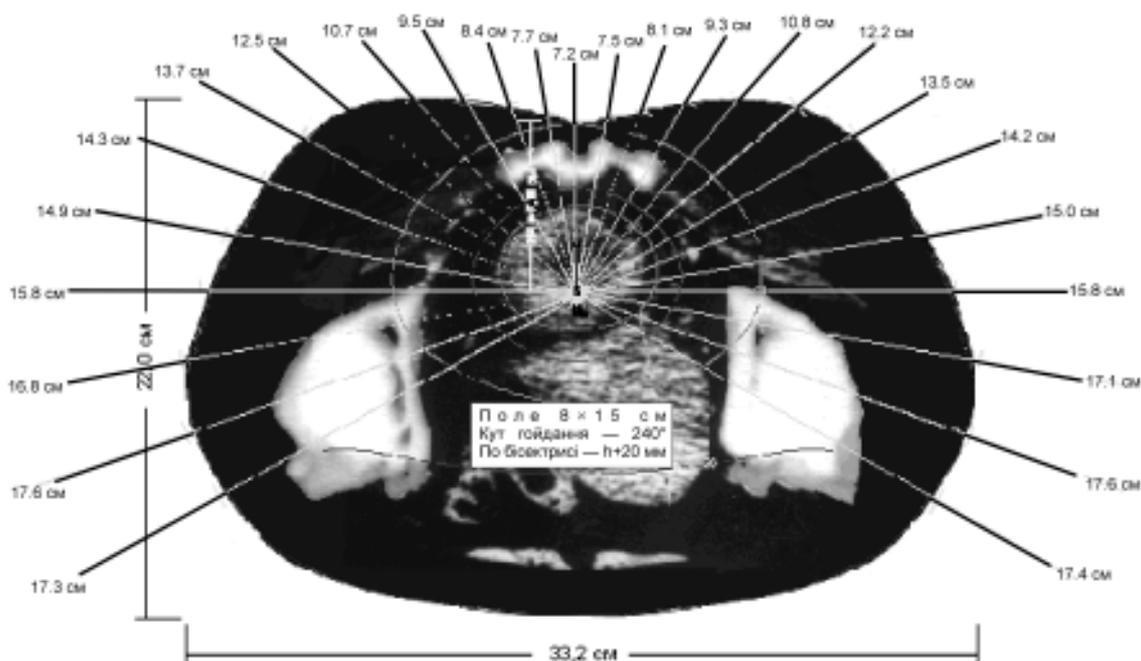


Рис. 1 — Схема топометричної карти хворої на РПК, опрацьованої на комп'ютері

Таблиця 1 — Тижневі ритми опромінювання при застосуванні поєднаного методу ПТ хворих на РПК за варіантами

Ритм опромінювання (варіант)	День тижня						
	Понеділок	Вівторок	Середа	Четвер	П'ятниця	Субота	Неділя
I	ВО	ДСО	-	ДСО	ВО	ДСО	-
І	ДСО	ВО	ДСО	-	ДСО	ВО	-

Таблиця 2 — Тижневі ритми опромінювання при застосуванні поєднаного методу ПТ хворих на РПК

Ритм опромінювання (тиждень)	День тижня							
	Понеділок	Вівторок	Середа	Четвер	П'ятниця	Субота	Неділя	
1	ДСО	ВО	ДСО	-	ДСО	ВО	-	
2	ВО	ДСО	-	ДСО	ВО	ДР(С)О	-	
3	ДР(С)О	ВО	ДР(С)О	-	ДР(С)О	ДР(С)О	-	
4	Перерва							-
5								-
6	ВО	ДСО	-	ВО	ДСО	ДСО	-	
7	ДР(С)О	ВО	ДР(С)О	-	ВО	-	-	
8	ВО	-	-	-	-	-	-	

Примітка. ВО — внутріпорожнинне опромінювання, ДСО — дистанційне статичне опромінювання, ДР(С)О — дистанційне рухоме (секторне) опромінювання.

## Література

1. Лучевая терапия в лечении рака: Практ. рук-во (ВОЗ, Chapman & Hall Medical). — М.: Медицина, 2000. — С. 131–142.
2. Гонца А.А. Клинико-дозиметрические исследования сочетанной лучевой терапии неоперабельного рака прямой кишки: Дис. ... канд. мед. наук. — Львов, 1987. — 143 с.
3. Івчук В.П., Чеботарьова Т.І., Олійниченко П.І. та ін. // УРЖ. — 1999. — Т. VII, вип. 1. — С. 33.
4. Лучевая терапия злокачественных опухолей: Рук-во для врачей / Е.С.Киселева, Г.В.Голдобенко, С.В.Канаев и др. Под ред. Е.С. Киселевой. — М.: Медицина, 1996. — С. 218–232.
5. Гонца А.О., Молдован В.І. Стандартизація клініко-дозиметричного планування поєднаного методу променевої терапії раку прямої кишки: Навчально-метод. посібн. — Чернівці: Прут, 1999. — 71 с.

В.І. Гончаров, Н.В. Белозор, В.М. Горбенко  
*Харківський обласний клінічний онкологічний  
диспансер (Харків)*

### **Оптимізація променевої терапії місцево-поширеного раку шкіри у літніх хворих**

#### **Optimizing radiotherapy for locally disseminated skin cancer in elderly patients**

Рак шкіри (РШ) — одна із найчастіших форм злоякісних новоутворень людини. Останніми роками не було відзначено тенденції до зниження даної захворюваності, яка складає близько 20% усіх випадків раку.

Своєчасне лікування РШ дозволяєвилікувати деяких хворих. Проте в клінічній практиці спостерігаються випадки пізнього звернення пацієнтів за спеціалізованою медичною допомогою.

Зважаючи на те, що частина хворих виявляється неоперабельною на момент установлення діагнозу в зв'язку з місцево-поширеним процесом, очевидно є актуальність розробки методів консервативної терапії цієї форми раку, зокрема променевої дії.

У великих новоутвореннях ракові клітини внаслідок невідповідності між зростанням тканини і розвитком судинної мережі перебувають у стані гіпоксії, що спричиняє її радіорезистентність за використання стандартного фракціонування. Це спонукало до застосування розщепленого курсу променевої терапії (ПТ) зі збільшенням разової осередкової дози (РОД).

Опромінювання проводили в 2 етапи з перервою між ними, потрібною для реалізації ефекту й регенерації нормальних тканин, які мають короткий мітотичний цикл.

На I етапі ПТ здійснювали РОД 5 Гр. Лікування проводили щодня, разом — 6, 7 сеансів. За цей період підводили сумарну осередкову дозу (СОД) 25–30 Гр. Опромінювання виконували на дистанційних гамма-апаратах РОКУС-М і АГАТ-Р із застосуванням тангенційних полів опромінювання.

Після двотижневої перерви, за збереженої неоперабельності пухлини, продовжували ПТ (II етап телегамматерапії) за радикальною програмою стандартним фракціонуванням (РОД 2 Гр) до СОД 65–70 Гр за 2 етапи, ритм опромінювання — щоденний.

Через 1 місяць після завершення телегамматерапії проводили клініко-морфологічну оцінку ефективності променевої дії. У разі виявлення життєздатних клітин хворому проводили кріодеструкцію залишкової пухлини. Методом відкритого впливу холодоагента виконували проморожування залишкової пухлини та навколишніх здорових клітин до 1–1,5 см.

За даною методикою ми пролікували 18 хворих із місцево-поширеним та первинно неоперабельним РШ. Середній вік пацієнтів склав 69 років. У 4 осіб було діагностовано плоскоклітинний рак різного ступеня диференціювання, у 6 — метатиповий рак, у 8 — базально-клітинний.

Регресія пухлини була зареєстрована у всіх хворих: у 5 (28%) — повна; у 9 (50%) — виражена, тобто на 70–80% від первинного обсягу; у 4 (22%) — часткова, 40–50% від первинного обсягу.

Порівняння результатів свідчить, що у контрольній групі, яка складалася з 50 пацієнтів схожої вікової категорії, пролікованих стандартною методикою дрібним фракціонуванням, була відзначена повна регресія пухлинного процесу лише у 2 (4%), виражена — у 28 (56%), часткова — у 10 (20%), а відсутність ефекту від проведеного лікування була зафіксована у 10 (20%).

Частість і ступінь вираженості променевих реакцій не перевищували тих, що реєструвалися за використання стандартної методики дрібними фракціями. Здійснене лікування значно поліпшує якість життя хворих. Крім того, внаслідок скорочення тривалості лікування хворих відзначено економічний ефект.

Попередня оцінка результатів лікування місцево-поширеного раку шкіри у літніх людей із застосуванням середніх фракцій на I етапі телегамматерапії вказує на їх більшу ефективність порівняно зі стандартними методиками.

В.І. Грибанова, В.З. Кондратьєва  
Обласний онкологічний диспансер (Чернігів)

### Застосування променевої терапії при непухлинних захворюваннях

#### The use of radiotherapy in non-tumor diseases

Лікування цілої низки непухлинних захворювань та післяопераційних ускладнень сучасними традиційними методами не завжди приводить до стійкого і швидкого одужання хворих через зниження ефективності антибіотикотерапії, атиповий перебіг багатьох патологічних процесів, зумовлених в окремих випадках вираженою алергічною реакцією організму. За цих умов безперечно зацікавленість викликає променева терапія (ПТ), ефективність якої при лікуванні багатьох непухлинних захворювань залишається високою. Очевидною перевагою ПТ перед традиційними методами є суттєве скорочення термінів непрацездатності хворого, повноцінніше відновлення функцій ураженого органа і значно кращий косметичний ефект. До того ж, ПТ безболісна, легка у виконанні і не дає, як правило, ускладнень при проведенні процедур.

Променеве лікування проводили у радіологічному відділенні Чернігівського обласного онкологічного диспансеру таким хворим :

а) з післяопераційними ускладненнями (анастомозит, запальний інфільтрат, каузалгії, післяампутаційний больовий синдром);

б) із запальними, в тому числі й гнійними, патологічними процесами хірургічного профілю (гідраденіт, бешихове запалення, панариції, пароніхії, остеомиєліт та ін.);

в) із захворюваннями неврологічного профілю (сирингомієлія, невралгії, плексити, радикуліти);

г) із запальними та дегенеративно-дистрофічними змінами у кістково-суглобовому апараті з больовим синдромом (бурсити, артрозо-артрити, п'яткові шпори, остеохондрози);

д) із захворюваннями дерматологічного профілю (екзема, бородавки, келоїди, мозолі, грибові ураження нігтів).

Променеву терапію використовували, коли інші методи лікування виявилися неефективними.

Її проводили із застосуванням максимально збережливих способів опромінювання, надійно захищаючи захисними пристроями від дії іонізуючого випромінювання здорові тканини і сусідні органи навколо патологічного осередку.

Лікування проводили на апаратах РУМ-13 і РУМ-21М малими дозами. Усі види іонізуючого випромінювання застосовували на різних стадіях запального процесу як самостійний вид лікування та в сукупності з хірургічною (перед- і післяопераційна терапія) і медикаментозною дією на патологічний процес.

У разі гострих запальних процесів на патологічний осередок впливали дрібно, разовими поглинутими дозами 0,15–0,25 Гр, сумарна поглинута доза за курс лікування 0,5–1,5 Гр, у разі хронічних процесів разова — 0,4–0,5 Гр, сумарна — 2,5–4,0 Гр.

Ритм опромінювання застосовували залежно від характеру перебігу і фази патологічного процесу: від 1–2 днів (за відсутності загострення) до 3–5 днів (у стадії нагноєння чи загострення), без змін разової дози.

Для лікування використовували близькофокусну ікс-терапію — м'які ікс-промені 40–60 кV на апараті РУМ-21М, середньожорсткі при 150 кV і жорсткі при 180–200 кV на апараті РУМ-13.

Кожного хворого опромінювали за індивідуальною програмою з обліком результатів обстежень, із точно встановленим діагнозом, максимально збережливим режимом, з екранізацією критичних органів.

Зважали на абсолютні та відносні показання і протипоказання до опромінювання, результати рентгенологічного обстеження і показники крові.

Щоб запобігти загостренням процесу та появі променевих реакцій на шкірі, вилучали додатковий, променевий, хемічний, термічний, механічний та інші впливи на ділянку опромінювання, який посилює біологічний ефект іонізуючого випромінювання.

У кабінеті ікс-терапії за 3 роки пролікували 364 пацієнти з непухлинними захворюваннями.

Розподіл хворих за нозологією процесу наведено в таблиці.

При всіх захворюваннях променеву дію застосовують для зниження патологічно посиленої активності — пригнічення гострої та хронічної

Розподіл хворих за нозологією процесу

Нозологічна одиниця	Кількість хворих		
	проліковані, n (%)	виужання, n (%)	поліпшення, n (%)
Запальні та дегенеративно-дистрофічні зміни у кістково-суглобовому апараті з больовим синдромом	197 (54,1)	4 (2,1)	193 (97,9)
Запальні, гнійно-патологічні процеси хірургічного профілю	56 (15,4)	25 (44,6)	31 (55,4)
Післяопераційні ускладнення	47 (12,9)	26 (55,4)	21 (44,6)
Захворювання дерматологічного профілю	42 (11,5)	26 (61,9)	16 (38,1)
Захворювання неврологічного профілю	15 (4,1)	7 (47)	8 (53)
Хвороба Пейрони	3 (0,9)	–	3 (100)
Діабетичні ангіопатії	4 (1,1)	–	4 (100)
Разом	364	88 (24,2)	276 (75,8)

запальної реакції, інгібування проліферативних процесів, пригнічення відчуття болю, зниження секреторної активності залоз тощо.

Радіаційне стримування запальних процесів у ділянці рани спричиняє збільшення біологічної активності тканини та прискорення її загоювання; при опроміюванні осередку гнійного запалення — сприяє зменшенню періоду дозрівання абсцесу. Лікувальний ефект обумовлений також і підвищеною проникністю судин, яка в початковій стадії запального процесу призводить до наростання ексудації і значного посилення лімфатичного відтоку, тобто до кращого дренажу осередку запалення. Завдяки цьому знижується тканинний тиск і посилюється венозний відтік.

Знеболювальний ефект ПТ пов'язаний із прямим впливом радіації на больові нервові закінчення, сенсibiliзовані серотоніном і продуктами білкового розпаду в осередку запалення та ослабленням запальних змін (внутріклітинного тиску, ацидозу, збільшеної концентрації іонів калію), спричинених опроміюванням.

Основною методикою лікування непухлинних захворювань є пряме безпосереднє опроміювання патологічного осередку (запального інфільтрату, суглобової сумки, ураженого сегмента спинного мозку та ін.).

Непряме опроміювання застосовують для відповідних ділянок центральної або периферичної нервових систем (рефлексогенних зон, спинномозкових гангліїв, при фантомному больовому синдромі, проекції враженого нерва на шкіру при невритах та ін.).

Розмір поля залежить від величини осередку, в основному межа поля опромінення на 0,5–1,0 см більша за пальповане новоутворення чи видимий оком процес.

Найбільшу питому вагу серед непухлинних захворювань мають дегенеративно-дистрофічні зміни в кістково-суглобовому апараті (54,12%). Променева лікування проводили тільки в режимі далекодистанційної ікс-терапії на апараті РУМ-13 (разова доза 0,5–1,0 Гр, 2–3 рази на тиждень до сумарної дози 3,0–4,0 Гр). Поліпшення наставало через 3–5 фракцій і до закінчення лікування становило 97%. При позитивному ефекті вдавалися до повторного курсу через 8–10 місяців.

У хірургічній групі (28,28%) ПТ застосовували на всіх стадіях захворювання, проте найефективнішою вона була в його початковій фазі — стадії ексудації. В цей період опроміювання 2–3 фракціями зазвичай приводить до розсмоктування інфільтрату без нагноєння. При локалізації запальних процесів на обличчі використовували близькофокусну ікс-терапію в зберігальному режимі. При проведенні ПТ при анастомозитах застосовували малі поля з малою разовою дозою 0,15–0,2 Гр в режимі далекодистанційної ікс-терапії. Позитивний ефект спостерігали через 3–4 фракції (зникнення набряку в ділянці анастомозу, припинення блювання, зменшення болів і відчуття важкості в черевній порожнині).

У хворих із захворюваннями периферичної нервової системи (неврити, плексити, невралгії, синдромієлії та ін.) кращий ефект від лікування

спостерігали від опроміювання в початкових стадіях захворювання. У пацієнтів із хронічними прогресуючими захворюваннями спинного мозку, з порушенням рухової і чутливої сфери ПТ виявилась єдиним методом лікування, що дає задовільний результат. Кількість полів визначали залежно від розміру ураження, опроміювання проводили в режимі далекодистанційної ікс-терапії, прямими вузькими полями (разова доза 1,0–1,5 Гр до сумарної дози 9–12 Гр). При вегетативних розладах опроміювали верхні шийні симпатичні ганглії в режимі ортовольтної ікс-терапії (разова доза 0,3–0,4 Гр через 1–2 дні до сумарної дози 1,0–1,5 Гр), повторно — через 10–12 місяців у тому ж режимі, але зі зменшеною сумарною дозою. Позитивний результат від лікування спостерігали у всіх випадках.

Лікування пацієнтів із захворюваннями дерматологічного профілю (11,54%) проводили за умови близькофокусної ікс-терапії на апараті РУМ-21М і ортовольтної терапії — на апараті РУМ-13. Променеву терапію келоїдних рубців проводили в різних режимах: рубці опроміювали на 1–3-й день після їх видалення в режимі ортовольтної терапії (разова доза 0,7–1,0 Гр через 2–3 дні до сумарної 4–10 Гр). За тих же умов із профілактичною метою виконували післяопераційну ПТ за 1 раз 4 Гр. При незначних келоїдних рубцях, особливо в ділянці голови, шиї застосовували близькофокусну ікс-терапію. Разові і сумарні дози залишалися попередніми, ритм опроміювання — через 1–4 дні.

У випадках змозолілоостей, бородавок використовували ортовольтну терапію з напругою 150 кВ, фільтром 3 AL, разовою дозою 2,0 Гр до сумарної 6–10 Гр, за наявності залишкових змін — додатково 2–3 опроміювання (5 Гр) через 2–3 тижні. При гострих болях лікування починали з малих доз 0,5–0,75 Гр, поступово збільшували з кожною фракцією до 2,0 Гр.

При урологічній патології (0,8%, хвороба Пейроні) разом із медикаментозними призначеннями виконували близькофокусну ікс-терапію (разова доза 4–5 Гр, 1 раз у 5–7 днів, сумарна — 10–12 Гр). Результатом було зменшення інфільтрації, зникнення болю.

Діабетичні ангіопатії (1,1%) лікували за двох умов — у режимі далекодистанційної та ортовольтної терапії (початкова разова доза — 0,15 Гр, збільшувана з кожним наступним сеансом на 0,1–0,15 Гр, до разової 0,5 Гр). За відсутності погіршення стану хворого лікування продовжували далі. Інтервал між сеансами — 1–4 дні, залежно від режиму опроміювання (сумарна доза 2,0–2,5 Гр, 6 сеансів). Після проведеної терапії зменшувалися набряки, зникали болі, з'являлася чутливість у ступнях практично у всіх випадках.

Отже, на підставі проведених спостережень можна зробити такі висновки: найбільшу питому вагу серед усіх захворювань непухлинної етіології мають запальні та дегенеративно-дистрофічні зміни кістково-суглобового апарату.

Більший відсоток видужань після ПТ спостерігався в гострій, початковій стадії захворювання. При хронічних процесах, у занедбаних випадках

---

і дегенеративно-дистрофічних змінах можна відзначити поліпшення головним чином у стані хворого (зникнення болів та запальних явищ). Крім того, ПТ справляє позитивний вплив при лікуванні хворих, процедури безболісні, займають мало часу, економічно вигідні.

І.П. Грицок, О.П. Андрусенко  
М.Л. Валецький, В.В. Коваленко  
Ж.Л. Старомінська  
Волинський обласний онкологічний диспансер  
(Луцьк)

### **Дитяча онкозахворюваність на Волині у 1995–2000 рр.**

#### **Frequency of cancer in children in Volyn (1995-2000)**

На кінець 2000 року на Волині на облік перебувало 90 дітей, які від моменту встановлення онкозахворювання прожили від 1 до 14 років.

Колектив авторів поставив собі за мету вивчити та проаналізувати дані про структуру дитячої онкозахворюваності, комплексний підхід до лікування, досягнуту його ефективність, віддалені наслідки та елементи реабілітації.

У 1995–2000 рр. було взято на облік 149 дітей, з них живуть — 56, що становить 37,6% від загальної кількості, померло — 93 або 62,4%.

За структурою онкозахворюваності перше місце посідає гострий лейкоз. За час спостереження захворіло 39 дітей, що становить 26,2%. У 21 дитини (14,1%) виявлено годжкінські і негоджкінські лімфоми. Злоякісні пухлини кровотворної та лімфатичної тканин складають 40,3% від усіх новоутворень. За ними йдуть пухлини нирок — 16 випадків (10,7%), саркоми Юїнга — 16 (10,7%), пухлини головного мозку — 15 (10,1%), титоми — 7 (4,7%), ретинобластоми — 5 (3,4%), пухлини яєчників — 5 (3,4%) та інших локалізацій — 25 (16,7%).

По Україні, за даними літературних джерел, на першому місці — пухлини лімфатичної і кровотворної тканин, за ними йдуть пухлини головного мозку, нирок, кісток, щитоподібної залози.

У складі комплексного і комбінованого лікування променевою терапією за 1995–2000 рр. отримала 31 дитина, зокрема, при лімфогранулематозі — 5, при пухлинах нирок — 4, кісток — 8, головного мозку — 6, інших локалізацій — 8. Прооперовано 46 дітей з онкопатологією, курси поліхемотерапії проведено 37. Інші діти не отримали спеціального лікування з різних причин (задавненість випадку, наявність протипоказань, відмова батьків від лікування).

Променевою терапією у дітей проводили як в умовах радіологічного відділення Волинського обласного онкологічного диспансеру, так і в Київському НДІ онкології та в інших клініках. З цією метою застосовували апарати РОКУС-М, АГАТ-С і різні разові осередкові дози — від 1,2 до 1,8–2,0 Гр та сумарні осередкові дози:

20–35 Гр — при лікуванні дітей з лімфомами, пухлинами Вільмса;

40–55 Гр — з пухлинами головного мозку (на спинно-мозковий канал — 25–35 Гр);

40–60 Гр — рабдоміосаркома.

Для профілактики і лікування нейролейкозу у радіологічне відділення хворих не направляли. Величина сумарних осередкових доз залежала від локалізації і стадії захворювання, результатів

гістологічного дослідження, віку дитини і радикальності проведеного хірургічного лікування.

П'ятирічна виживаність становила: серед хворих на лімфогранулематоз I–II стадій — 65%; негоджкінські лімфоми — 40%, гострий лейкоз — 28%, пухлини Вільмса — 43,7%, ретинобластоми — 80%.

Отже, променева терапія, яка застосовується при комбінованому та комплексному лікуванні, сприяє підвищенню його ефективності та збільшенню виживаності хворих, подовженню безрецидивного періоду та поліпшенню якості життя хворих. Це підтверджує доцільність оптимізації режимів і доз опромінення для впровадження у комплексні програми терапії для дітей з онкопатологією.

О.А. Садковська

*Івано-Франківська державна медична академія*

*(Івано-Франківськ)*

*Івано-Франківський обласний клінічний онкодиспансер*

*(Івано-Франківськ)*

**Безпосередні результати передопераційного опромінювання при застосуванні синглетно-кисневої та сорбційно-дезінтоксикаційної терапії у хворих на місцево-поширений рак прямої кишки**

**Immediate results of pre-operative irradiation at singlet-oxygen and sorption-deintoxication therapy in patients with locally disseminated rectal cancer**

Проблема пошуку шляхів підвищення ефективності лікування раку прямої кишки (РПК) не втрачає своєї актуальності у зв'язку з триваючим зростанням захворюваності у більшості країн світу. В Україні за два останні десятиріччя рівень зареєстрованої захворюваності на рак цієї локалізації зріс від 7,8 до 14,4 на 100 тис. населення, а в Івано-Франківській області — від 5,1 до 10,7 на 100 тис. Однак низька ефективність, багатоступінчастість та економічна нерентабельність сучасних скринінгових методів ранньої діагностики зумовлюють той факт, що близько 70–80% випадків РПК діагностуються вже в занедбаному стані, коли можливості радикального хірургічного лікування значно обмежені через поширення процесу на суміжні тканини та органи.

Одним із пріоритетних напрямків розв'язання цієї проблеми на сучасному етапі розвитку вітчизняної та зарубіжної онкології вважається застосування пролонгованих курсів антибластомної терапії (традиційної променевої або із застосуванням різних радіомодифікаторів) як засобу, здатного викликати регресію новоутвору, що дає надію на виконання на наступному етапі радикального хірургічного втручання.

В основу нашого дослідження покладені результати клінічного спостереження за 69 хворими на місцево-поширений (МП) РПК. Спеціальне лікування їх було розпочато в Івано-Франківському ООД в період від 01.01.1999 р. до 01.11.2000 р. При цьому 37 хворих, яким застосовували променеву терапію разовою осередковою дозою (РОД) 2–3 Гр, сумарною (СОД) — 40–42 Гр або проводили передопераційну хемопротеневу терапію (ендолімфатичне введення 5-ФУ в разовій дозі 0,5–0,75 г, сумарно 4,5–7,5 г почергово через день із сеансами гамма-опромінювання РОД 4 Гр, СОД 36 Гр, склали контрольну групу (А). В основну групу (В) увійшли 32 хворих. Їм за 30 хв перед променевою терапією (ПТ) проводили сеанси синглетно-кисневої терапії (СКТ) за допомогою апаратів виробництва фірми «МІТ-С» (м. Київ), а також застосовували сорбційну дезінтоксикацію організму. Серед засобів дезінтоксикації використовували ентеросорбенти «Сіллард П» виробництва Калуського дослідно-експериментального заводу Інституту хімії поверхні НАН України, а з жовтня 2000 р. — «Белосорб П» виробництва Інституту експериментальної патології, онко-

логії та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України. Курс лікування тривав 21–24 дні, після його завершення робили 3–4-тижневу перерву, необхідну для реалізації ефекту антибластомної терапії.

Ефект оцінювали згідно з рекомендаціями експертів ВООЗ з визначенням ступеня регресії новоутворення, можливостей виконання оперативних втручань, технічних умов їх проведення, перебігу післяопераційного періоду та патоморфологічних змін пухлин.

Інформацію про результати фізикальних, клініко-інструментальних та променевих досліджень, проведених після 3–4-тижневої перерви у хворих на МП РПК, подано у табл. 1.

Як видно з наведених у цій таблиці даних, позитивна динаміка об'єктивних змін перебігу захворювання частіше спостерігалася після застосування випромінювання на фоні СКТ. При цьому найістотношою є різниця у поліпшенні рухомості новоутворів, менше виражені — відмінності у зменшенні їх протяжності. Дуже рідко у хворих обох груп після проведення курсу антибластомної терапії були виявлені віддалені метастази. Зокрема, на початку другого етапу лікування при контрольних обстеженнях тільки у двох хворих групи А та одного хворого групи Б виявлені метастази в печінку.

Основним і найбільш відповідальним етапом комплексного та комбінованого лікування хворих на МП РПК є виконання оперативних втручань і ведення післяопераційного періоду. Про кількість оперованих хворих і тип проведених хірургічних втручань можна судити з табл. 2.

Як видно з табл. 2, із 27 (84,4%) хворих основної та 25 (67,6%) контрольної груп, де було досягнуто позитивного ефекту антибластомної терапії, на операцію дали згоду 26 (81,4%) та 23 (62,1%) пацієнти відповідно. Обсяг втручання остаточно визначали після детальної інтраопераційної ревізії, за основу якої брали такі критерії, як ступінь поширеності пухлини у стінці кишки, її рухомість, відношення до суміжних органів, ураження регіонарних лімфовузлів та віддалених органів, топографо-анатомічні особливості зони оперативного втручання та розташованих вище ділянок товстої кишки.

Радикальні хірургічні втручання виконано у 68,8% хворих основної і 43,2% контрольної підгруп. При цьому за тривалістю виконання та об'ємом крововтрати суттєвих відмінностей в обох групах не простежується.

Неоперабельними визнано 6,3% хворих основної і 16,2% контрольної груп з великим вrostанням пухлини у кістці таза та магістральні судини або з виявленими тільки під час операції множинними метастазами в печінку, яким накладено дводульний протиприродний відхідник. У 2 пацієнтів основної та 1 контрольної груп за наявності метастазів у печінку мала місце виражена регресія первинного пухлинного осередку, що дозволило виконати паліативні резекції ПК.

У структурі післяопераційних ускладнень нагноювання спостерігалися лише у 3 хворих контрольної групи та у 2 основної. У 2 хворих контрольної та 2 основної груп виявлено некрози низведеної сигмоподібної кишки, пов'язані з недостатнім кровопостачанням трансплантату.

Надзвичайно важливе значення в оцінці ефективності проведеної передопераційної антибластомної терапії має вираженість та характер морфоструктурних змін

новоутворів.

Результати дослідження загального характеру патоморфологічних змін, проведеного у порівнюваних групах за методикою Г.А. Лавникової (1976), наведено у табл. 3.

Таблиця 3 — Вираженість морфоструктурних змін новоутворів ПК за Г.А. Лавниковою

Ступінь ушкодження структури новоутворення	Група А		Група В	
	абс.	%	абс.	%
I	2	11,8	2	8,3
II	8	47,1	6	25,0
IIIa	4	23,4	11	45,8
IIIб	2	11,8	1	4,2
IV	1	5,9	4	16,7
Разом	17	100	24	100

Як видно з табл. 3, ушкодження I–II ступеня були більш характерними для хворих контрольної групи (58,9%). При цьому у випадках I ступеня загальна структура новоутвору майже не змінювалася, хоч і спостерігалися поліморфізм та дистрофічні зміни у 20–30% ракових клітин. При II ступені лікувального патоморфозу структура пухлин порушувалася за рахунок зростання кількості полів некрозу, часткового зменшення пухлинної паренхіми та заміщення її стромальними елементами.

А у хворих основної групи значно частіше виявляли глибоке ушкодження структури ракових пухлин IIIa та IV ступенів. На них припадало понад 60% випадків, тоді як серед хворих контрольної групи — лише 29,3%. При цьому у випадках IIIa ступеня морфоструктурних змін серед сполучно-тканинної строми зберігалися лише окремі дистрофічно змінені ракові клітини. А в 16,7% випадків у групі В паренхіма пухлини зникла майже повністю, залишилися лише поодинокі «клітини-тіні» з гіпохромними ядрами серед гіалінізованої строми. Ці зміни нами віднесені до IV ступеня пошкодження структури ракових пухлин, в контролі ж така картина спостерігалася лише у 5,9% гістопрепаратів.

За наявності окремих осередків відновлення злоякісного росту на фоні змін від проведеної антибластомної терапії такі випадки ми відносили до IIIб ступеня порушення структури новоутвору; такий ступінь частіше зустрічався у хворих групи А (11,8%), ніж групи В (4,2%), що підтверджує більш виражену ушкоджувальну дію при застосуванні опромінювання після сеансів СКТ.

В цілому у хворих контрольної групи патоморфологічні зміни частіше мали так званий «мозаїчний» характер: поряд із ділянками глибокого порушення структури на периферії пухлин мали місце малозмінені ділянки в центральній їх частині. Водночас у хворих досліджуваної групи структура усіх ділянок пухлини була порушена рівномірніше.

Таким чином, обнадійливі безпосередні результати клінічної апробації розробленої нами нової технології антибластомної терапії свідчать про перспективність даного напрямку пошуку шляхів підвищення ефективності лікування хворих на МП РПК.

Таблиця 1 — Зміни протягом 3–4-тижневої перерви об'єктивних критеріїв ефективності у хворих на МП РПК

Критерій ефективності	Група А		Група В	
	абс.	%	абс.	%
Протяжність ураження:				
зменшилася > 50%	17	45,9	19	59,3
зменшилася < 50%	8	21,6	5	15,7
істотно не змінилася	7	18,9	3	9,3
збільшилася	5	13,6	5	15,7
Рухомість:				
покращилася	25	67,5	27	87,4
істотно не змінилася	9	24,3	3	6,3
погіршилася	3	8,2	2	6,3
Віддалені метастази:				
не визначалися	35	94,6	31	96,9
проявилися	2	5,4	1	3,1
Сумарний терапевтичний ефект:				
достатній для планування операцій	25	67,6	27	84,4
недостатній	12	32,4	5	15,6
Хворих разом	37	100	32	100

Таблиця 2 — Кількість і тип проведених операцій у хворих на МП РПК

Кількість хворих	Група А		Група В	
	абс.	%	абс.	%
Хворих разом	37	100	32	100
Задовільний терапевтичний ефект	25	67,6	27	84,4
Всього оперовано:				
з них виконано операції:	23	62,3	26	81,4
радикальні	16	43,2	22	68,8
паліативні	1	2,7	2	6,3
симптоматичні	1	16,2	2	6,3

І.С. Закала, І.Ю. Костінський  
Івано-Франківська державна медична академія (Івано-Франківськ)  
Обласний онкологічний диспансер  
(Івано-Франківськ)

## Променева терапія в комбінованому і комплексному лікуванні хворих на рак сечового міхура

### Radiotherapy in combined and complex treatment of patients with urinary bladder cancer

Численними науковими дослідженнями встановлено, що покращення результатів органозберігального лікування інвазивних форм раку сечового міхура (РСМ) з метою досягнення повного локального ефекту та створення умов для проведення резекції його стінки вимагає застосування променевої терапії (ПТ) та модифікувальних факторів [1–3].

Уроепітеліальний інвазивний РСМ є відносно радіорезистентним. Проте цю резистентність успішно долають зміною дози, режимів опромінювання [4], а також застосуванням фазоспецифічних хемопрепаратів.

Розв'язання проблеми лікування РСМ за допомогою виконання в усіх випадках цистектомії є не найкращим прикладом досягнень медицини. Якість життя цистектомованих хворих значно страждає за будь-яких варіантів відведення сечі. Водночас застосування ПТ при Т2 пухлинах сечового міхура, за даними зведеної статистики по Росії, дозволяє в 95% випадків виконати органозберігальну операцію, забезпечивши при цьому 85% 5-річне виживання.

Мета дослідження — забезпечення радикалізму органозберігальних операцій у пацієнтів з РСМ застосуванням на доопераційному етапі ПТ та її поєднаного впливу з ендолімфатичною хемотерапією.

Проведені контрольовані клінічні дослідження у 142 хворих на інвазивний уроепітеліальний РСМ.

Було здійснено розподіл на 3 групи за методикою ретроспективної рандомізації.

До I групи включили 40 осіб із Т2 пухлинами, яким перед операцією провели курс ПТ за інтенсивно-концентраційною програмою щоденними фракціями по 5 Гр до сумарної осередкової дози (СОД) — 20–25 Гр з наступною трансвезикальною резекцією стінки сечового міхура (ТВ РСМ). Середній вік у цій групі становив 60 років.

Другу групу склали 62 пацієнти з Т2 — Т3 пухлинами, яким проводили послідовне і синхронне ендолімфатичне введення 750 мг 5-фторурацилу (5-ФУ) впродовж 6–8 год і опромінення дозою 4 Гр. За 9 чергових сеансів хворий отримував 5–6,75 г 5-ФУ і 36 Гр дистанційної телегамматерапії. Через 3 тижні проводили оцінку ефективності лікування. З цією метою виконували цистоскопію з біопсією, осадову цистографію, УЗД сечового міхура і нирок. За умов досягнення часткового чи повного ефекту пацієнтові пропонували операцію ТВ РСМ або цистектомію. У разі відмови від операції здійснювали ще 1 курс гамма-терапії СОД 30–40 Гр. При ємкості сечового міхура, меншій 200 мл, та азотемії, що наростала, ТВ РСМ не проводили. Особливістю цієї групи було те, що середній вік хворих був майже на 10 років більшим від інших двох груп і становив 68,4 року. Вірогідність багаторічного виживання, з огляду на загальну біологічну декомпенсацію, після навіть радикального лікування була сумнівною.

Третю контрольну групу склали 40 пацієнтів, переважно з Т2 пухлинами, яким проводили тільки операцію ТВ РСМ. Головним чином це були хворі з кровотечею та тампонадою сечового міхура, або вони мали виражену анемію, яка перешкоджала проведенню доопераційної антибластомної терапії. Середній вік становив 59,1 року.

Безпосередні результати лікування оцінювали за шкалою ВООЗ та в залежності від появи рецидивів і метастазів. Для вивчення віддалених результатів використовували методику Каплан-Мейєра із застосуванням інтервальної побудови таблиць доживання за В.В. Двойріним і А.А. Кліменковим.

Рецидиви виникли у 19 хворих (48%) після хірургічного, у 3 — після комбінованого (7,7%) і у 3 — після комплексного лікування.

Повного ефекту, коли у вирізаній стінці сечового міхура не виявлено ракових клітин, досягнуто тільки у 13 з II групи після хемопроменевої терапії (ХПТ).

Операція ТВ РСМ виконана у 33 (51,6%) хворих II групи. Відсутність рецидиву пухлинного росту у 10 (34,5%) з 29 неоперованих хворих II групи в терміні спостереження 26–50 міс. дозволяє стверджувати, що ХПТ за нашою методикою дозволяє в окремих випадках (13 з 62 — 21%) вилікувати РСМ без хірургічного втручання.

Порівняння 5-річного виживання може бути проведено тільки між пацієнтами I і III груп, у яких переважали Т2 пухлинні процеси. Цей показник після комбінованої терапії становив  $94,3 \pm 3,2\%$  проти  $51,3 \pm 10\%$  у тих, кому проводили тільки операції ТВ РСМ.

П'ятирічне виживання оперованих після ХПТ склало 61,2%. При цьому важливим є те, що у 60% цієї групи реєстрували місцево-поширену форму раку — Т3 пухлини, а середній вік цих хворих був на 10 років більшим, ніж у I та III гр.

Застосування ендолімфатичної радіомодифікації введенням 5-фторурацилу в комплексному лікуванні хворих на РСМ з Т2 — Т3 пухлинним процесом забезпечує в 61% випадків радикалізм органозберігальної операції ТВ РСМ, а також 2–5-річний безрецидивний повний ефект у 21% неоперованих пацієнтів.

## Література

1. Бондарь Г.В., Мальцев А.В. // *Международ. мед. журн.* — 1999. — Т. 5, № 4. — С. 100–103.
2. Карякин О.Б., Сафиулин Ю.Ц., Покторанов А.М., Теплякова Ю.В. // *Мед. радиол.* — 1992. — № 8. — С. 11–12.
3. Kachnie L.A., Kaufman D.S., Heney N.M. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1997. — Vol. 15, № 3. — P. 1022–1029.
4. Голдобенко Г.В. и др. // *Мед. радиол.* — 1991. — № 5. — С. 14–16.

## Оцінка ефективності променевої терапії лікування раку ендометрія

### Evaluation of radiation technique efficacy in endometrium cancer treatment

Зростання захворюваності на рак ендометрія (РЯ) серед молодих, соціально активних верств жіночого населення, а також загальний науково-технічний прогрес клінічної онкології є важливим аргументом для інтенсифікації наукового пошуку щодо удосконалення способів профілактики, ранньої діагностики та підвищення ефективності лікування раку даної локалізації [1, 2].

Клінічний досвід багатьох лікувальних закладів змінив уявлення про сприятливий клінічний перебіг та прогноз РЯ. Дані, опубліковані Комітетом з раку Міжнародної федерації гінекологів і акушерів, свідчать про те, що, незважаючи на удосконалення хірургічної техніки, впровадження в клінічну практику супервольтного та мегавольтного опромінювання, нових методів променевої терапії, гормоно- і хемотерапії, трохи більше 60% хворих доживають до 5-річного терміну, не менше 40% помирають у найближчі роки після лікування від рецидивів та метастазів раку [1]. Віддалені результати у спеціально підібраних групах хворих, підданих хірургічному лікуванню, навіть при I і II стадіях захворювання становлять всього 60% [2].

При комбінованому лікуванні раку ендометрія 5-річні результати, за даними провідних клінік, досягають при I стадії 91,7–93,7%, при II — 78–82%, при III — тільки 50%; всього при РЯ I–III стадій — 69,2–76,1%. У зв'язку з цим проблема раку ендометрія стала першочерговою в сучасній клінічній онкології та онкогінекології, відсуваючи на другий план проблему раку шийки матки [1–3].

Променева терапія залишається одним з провідних методів лікування раку тіла матки [3]. Проте її ефективність не є достатньою. Після поєднаної променевої терапії раку ендометрія показники виживаності коливаються від 35–38 до 60–65% (у деяких випадках 70%) [4, 5]. Еволюційний розвиток потребує удосконалення традиційних способів внутріпорожнинної гамма-терапії, а також адекватної заміни їх на нову методологію опромінювання з метою усунення недоліків: нестабільності дозового розподілу в пухлині, високої радіаційної небезпеки, а головне — недостатнього ефекту лікування [6].

У зв'язку з цим проблема оптимізації променевої терапії раку ендометрія є надзвичайно актуальною [7, 8].

Матеріали даного дослідження ґрунтуються на ретро-і проспективних спостереженнях за 1267 хворими, які лікувалися в Інституті онкології АМНУ з приводу раку тіла матки. Переважна більшість пацієнток (85,7%) старші 50 років і всього 17 — молодші 30. Основним гістологічним типом злоякісних пухлин тіла матки була аденокарцинома — 87,5%.

Найоптимальнішим методом лікування хворих на рак тіла матки є хірургічний. З метою порівняння наших методів лікування з хірургічним ми вивчили результати хірургічного лікування хворих на рак ендометрія, прооперованих у відділенні онкогінекології нашого інституту. Крім цього, провели аналіз віддалених результатів хворих, пролікованих із включенням будь-якої внутріпро-

меневої терапії, тобто укладки ручними і автоматизованими методами в залежності від поширеності процесу.

Частині пацієнток з усієї досліджуваної групи крім спеціального лікування (операція, операція + променева терапія, променева терапія) проводили гормонотерапію, в основному 12,5%-ним розчином 17-оксипрогестерону капронату (ОПК). Деяким хворим на рак тіла матки застосовували депостат, чи тамоксифен. Оксипрогестерон-капронат вводили щоденно внутрим'язово по 500 мг за схемою (Я.В. Бохман, 1989). Більшості гормонотерапію рекомендували після виписки зі стаціонару.

У зв'язку з тим, що промєнову терапію проводили різними джерелами випромінювання, ми також оцінили результати лікування в залежності від її виду.

При вивченні віддалених результатів оперативного лікування у хворих на рак тіла матки встановлено безрецидивний період 5 років у 70,7±4,2% пацієнток. Показники 5-річного виживання у даній групі досягли 83,2±3,5%. При аналізі виживаності у залежності від поширеності процесу встановлено, що такий термін прожили 86,8±3,8% хворих. Визначення виживаності та безрецидивного періоду всіх груп хворих на рак тіла матки, яким проведено поєднану промєнову терапію, показало, що загальний показник виживання всіх вивчених пацієнток становив 69,7±2,8%, а без рецидивів прожили 5 років 65,7±2,8% пролікованих тільки опромінюванням без оперативного втручання. Аналіз віддалених результатів хворих, пролікованих із застосуванням будь-якої внутріпроменевої терапії, тобто з ручними і автоматизованими укладками в залежності від поширеності процесу показав, що у 79,3±3,2% випадків ці хворі прожили 5 років без виникнення рецидивів і у 81,7±3,1% мали 5-річний період після лікування. Результати терапії хворих, у яких були метастази у лімфовузлах, такі: безрецидивний період після трирічного спостереження менше, ніж у групі з N0 у 2,7 разу, після 5-річного спостереження — у 2,6 разу ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ). Крім цього, показники безрецидивного періоду та динамічного виживання при другій стадії поширення T2 N0 M0 значно нижчі, ніж при першій T1 N0 M0 (69,9±8,6% порівняно із 80,6±3,7% — безрецидивний період та 74,1±8,1% і 82,2±3,6% — 5-річне виживання) ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ).

Вивчення результатів лікування хворих на рак тіла матки із включенням гормонотерапії показало їх поліпшення. Так, зросли — безрецидивний період до кінця п'ятого року життя на 6% (71,6±3,6% порівняно із 65,7±2,7%) і виживаність на 7% (76,4±3,4% порівняно з 69,7±2,7%) ( $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ ).

Результати лікування хворих у залежності від виду джерела випромінювання засвідчили, що найнижчий показник 5-річної виживаності у хворих, пролікованих джерелами  $^{60}\text{Co}$  склав 69,3±3,0%;  $^{137}\text{Cs}$  — 76,4±8,6%, при лікуванні джерелами  $^{252}\text{Cf}$  одержано найвищі показники такої виживаності — 100,0%.

Аналіз ефективності різних методів контактної променевої терапії хворих на рак ендометрія, що використовувались в УНДІОР за 20 років, показав, що поєднана промєнева терапія дозволяє досягти стійкого вилікування у значної частини хворих. Підвищити ефективність можливо за рахунок індивідуалізації та оптимізації автоматизованого внутріпорожнинного компонента поєднаної променевої терапії або шляхом використання радіомодифікаторів.

---

## Література

1. Бохман Я.В., Вишневский А.С., Максимов С.Я. и др. // *Вопр. онкол.* — 1997. — Т. 43, № 1. — С. 39–46.
2. Вишневская Е.Е., Океанова Н.И., Литвинова Т.М. // *Там же.* — № 5. — С. 525–528.
3. Марьина Л.А., Киселева В.Н., Чехондский В.Н. и др. *Нейтронная терапия калифорнием-252 высокой активности рака эндометрия и шейки матки. // Сучасний підхід до діагностики і лікування генітального раку у жінок: Матер. наук.-практ. конф. (Київ–Миколаїв, 9–11 червня 1997 р.). — К.: АСТА Медика Україна, 1997. — С. 27–28.*
4. Rietbroek R.C., Schilthuis M.S., van der Zee J., Gonzalez-Gonzalez D. // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* — 1999. — Vol. 143. — P. 85–88.
5. Мардынський Ю.С., Бердов Б.А., Коноплянников А.Г. и др. // *Вопр. онкол.* — 1995. — Т. 41, № 2. — С. 61–64.
6. Чарквиани Т.Л., Чарквиани Л.И., Читиашвили Р.А. *Особенности распространения, оптимальные методы и отдаленные результаты лечения рака тела матки в Грузии // Матер. I съезда онкологов стран СНГ (Москва, 3–6 дек. 1996 г.). — М., 1996. — Ч. 2. — С. 475–476.*
7. Ярмоненко С.П. // *Вопр. онкол.* — 1995. — Т. 41, № 2. — С. 93–94.
8. Канаев С.В., Туркевич В.Г., Баранов С.Б. // *Там же.* — 1997. — Т. 43, № 1. — С. 47–52.

В.С. Іванкова, Г.О. Курило  
 Г.М. Шевченко, Г.Л. Гореліна  
 Інститут онкології АМН України (Київ)  
 Національний медичний університет (Київ)

**Застосування полірадіосенсибілізації при променевої терапії хворих на місцево-поширений рак шийки матки**  
**Application polyradiosensibilization at radiotherapy in patients with locally disseminated cervical cancer**

В останнє десятиріччя у так званих економічно розвинених країнах відзначається стійка тенденція до зниження захворюваності на інвазивні форми раку шийки матки (РШМ). Проте в Україні до цього часу цей показник посідає 2-ге місце в реєстрі онкопатології жіночої статеві сфери. Особливу тривогу викликає той факт, що останніми роками значно зросла кількість РШМ у жінок репродуктивного віку. Більше 30% вперше виявлених пухлин є первинно нерезектабельними [1].

Прогресивний розвиток радіотерапевтичної техніки, удосконалення засобів топометричної підготовки і клінічної дозиметрії привели до якісних змін у променевої терапії (ПТ) хворих на РШМ. За даними різних авторів, ефективність поєднаної променевої терапії (ППТ) при I ст. розвитку процесу складає 90–98%, II ст. — 74–80% [2,3].

Разом із тим наслідки ПТ РШМ III ст. залишаються невтішними і не перевищують 51–58% за критерієм 5-річного безрецидивного перебігу захворювання [1,4].

Одним із чинників недостатньої ефективності ПТ у цих випадках є відносна радіорезистентність пухлинних клонів розповсюджених форм РШМ. Можливості збільшення терапевтичних доз опромінення обмежені толерантністю навколишніх здорових органів і тканин. Тому пошук засобів, що посилюють променевої вплив на пухлину і не викликають небезпечних побічних ефектів, є надзвичайно актуальною проблемою клінічної радіології [5].

Останнім часом зростає інтерес до хемопроменевої терапії (ХПТ), тобто такого методу лікування, при якому роль радіомодифікаторів відіграють препарати, що мають ще й цитостатичну дію. Однак, незважаючи на наявні літературні дані про використання радіомодифікаторів, дотепер немає вивчених схем застосування радіохемотерапії

залежно від характеру росту пухлини, її поширеності, індивідуальних особливостей та факторів прогнозу [6,7].

Метою нашого дослідження є розробка схем полірадіосенсибілізації для підвищення ефективності ПТ хворих із місцево-поширеними формами РШМ. Як сенсibilізатори використовували 5-фторурацил (5-ФУ), цисплатин (ЦП) та метотрексат (МТХ). Вибір цитостатичних препаратів зумовлювався даними про синхронізувальну дію 5-ФУ на пухлинні клітини, а також на виявлених у препаратів платини цитостатичному та радіосенсибілізуючому ефектах та блокуванні МТХ фолієвої кислоти, яка бере участь в обміні й репродукції клітин.

Лікували 38 хворих на плоскоклітинний РШМ, Т3N0–1M0 поширення процесу. Їх вік складав 28–72 років. Усім пацієнтам до початку терапії здійснено загальноклінічні, радіологічні та ендоскопічні дослідження.

Протягом лікування хворі були поділені на 3 групи, включаючи контрольну. Вибір тактики визначався характером пухлинного росту, поширеністю процесу на стінки піхви, тіло матки, клітковину малого таза та наявністю метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах.

Перша група хворих (18 осіб) перед курсом ПТ отримувала інфузії 5-ФУ щоденно протягом 5 днів у дозі 350 мг/м<sup>2</sup> за 4–5 год. Цисплатин у дозі 20 мг/м<sup>2</sup> вводили інфузійно щодня протягом перших 3 сеансів дистанційної променевої терапії (ДПТ).

У II групі (9) радіосенсибілізуючий ефект 5-ФУ посилювали лімфотропним введенням МТХ у дозі 40 мг, по 10 мг 2 рази на тиждень.

Контрольна група (11) отримувала курс ППТ без застосування радіосенсибілізаторів. Усім хворим ППТ проводили за уніфікованою методикою.

На I етапі ДПТ здійснювали опромінення малого таза з двох зустрічних полів на апараті РОКУС із зарядом <sup>60</sup>Со та гальмівним фотонним випромінюванням E — 6 MeV на лінійному прискорювачі, СОД складала 20–30 Гр на точку ОАВ, ритм опромінювання — 2 Гр 5 разів на тиждень за 10–15 фракцій. Сумарні дози ДПТ на точку В складала 50–55 Гр, ритм опромінювання по 2 Гр 5 разів на тиждень за 15–17 фракцій. Лікування проводили у режимі двоосної ротації.

*Регресія пухлини у процесі лікування хворих на місцево-поширений РШМ*

Метод лікування	Ступінь вираженості регресії пухлини (% на абсолютна кількість)				Хворих разом
	повна регресія	часткова регресія	стабілізація процесу	прогресування	
5-ФУ+ЦП+ППТ	22,2 (4/18)	50 (9/18)	27,8 (5/18)	—	18
5-ФУ+МТХ+ППТ	22,3 (2/9)	44,4 (4/9)	33,3 (3/9)	—	9
ППТ	9 (1/11)	27,3 (3/11)	63,6 (7/11)	—	11
Хворих разом	7	16	15	—	38

Брахітерапію на II етапі здійснювали на апараті АГАТ-ВУ із зарядом  $^{60}\text{Co}$ , СОД на точку А — 40–50 Гр у режимі фракціонування, РОД — 10 Гр 1 раз на тиждень по 4–5 фракцій.

Ефективність лікування оцінювали за допомогою клінічних спостережень та сонографічних досліджень. Аналіз безпосередніх результатів ППТ з використанням радіосенсибілізуючого впливу інфузій 5-ФУ та ЦП виявив повну резорбцію пухлини у 4 із 18 хворих I групи, часткову регресію пухлинного процесу (на 70–80%) — у 9, у 5 — відзначали стабілізацію процесу.

У II групі була повна резорбція пухлини у 2 із 9, часткова регресія пухлини (на 70–80%) — у 4, а в 3 випадках вона не перевищувала 40–50%.

У контрольній групі зареєстровано повну резорбцію пухлини лише в 1 пацієнтки з 11, часткову регресію (на 70–80 %) — у 3, у решти — резорбція не перевищувала 40–50 % (таблиця).

Хворі 2 основних груп задовільно перенесли ХПТ, у них не виявлено збільшення частоти і вираженості загальних та місцевих променевих реакцій.

У 2 пацієнтів I групи, яка отримувала 5-ФУ і ЦП, мали місце явища ентероколіту, що компенсувались традиційними у таких випадках лікувальними заходами і не призвели до порушення режиму лікування. Явища променевого циститу мали 3 обстежених на II етапі ППТ. У 14 осіб наприкінці лікування виявили катаральний епітеліт шийки матки і верхньої третини піхви у вигляді гіперемії, у 3 — ексудативний епітеліт, а в 1 — плівчастий.

Явища ентероколіту в II групі, яка отримувала 5-ФУ та МТХ лімфотропно, спостерігали у 3 хворих із 9, променевого циститу — у 4. У 5 хворих цієї групи були явища катарального променевого епітеліту, у 4 — ексудативного.

У контрольній групі ентероколіт визначили у 1 хворої, променевий цистит — у 3. У 7 пацієнток із 11 контрольної групи наприкінці ПТ було виявлено катаральний епітеліт, у 3 — ексудативний, а в 1 — плівчастий.

Аналіз безпосередніх результатів запропонованих методик ППТ місцево-поширених форм РШМ з використанням радіосенсибілізуючого ефекту 5-ФУ, ЦП та МТХ вказує на більшу їх ефективність. У процесі лікування не спостерігалось збільшення кількості та ступеня вираженості загальних і місцевих променевих реакцій.

## Література

1. Костромина К.Н. // Радиол. и радиотер. — 1975. — Т.16, № 4. — С. 457–466.
2. Голдобенко Г.В., Рожкова Н.И., Абрамченко Ю.А. // Вестн. рентгенол. и радиол. — 1997. — № 1. — С. 54.
3. Бойко А.В., Голдобенко Г.В., Канаев С.В. и др. // Вопр. онкол. — 1995. — Т.41, №2. — С.83–90.
4. Roberts W.S., Kavanagh J.J., Greenberg H. et al. // *Gynecol. Oncol.* — 1989. — Vol. 34. — P.183–186.
5. Поляков П.Ю., Коришонов А.И., Ларионова Н.А. и др. // Вопр. онкол. — 1997. — Т. 43, № 5. — С.487–492.
6. Деденков А.Н., Пелевина И.И., Саенко А.С. Прогнозирование реакций опухоли на лучевую и химиотерапию. — М.: Медицина, 1985. — 151 с.
7. Иваницкая В.И., Кисличенко В.А. и др. Осложнения лучевой терапии у онкологических больных. — К.: Здоров'я, 1989. — 180 с.

В.П. Івчук, Т.І. Чеботарьова, Д.А. Лазар  
Т.М. Валевахіна, Л.М. Синюшкіна  
*Київська медична академія післядипломної  
освіти ім. П.Л. Шупика (Київ)*  
*Київська міська онкологічна лікарня (Київ)*

**Теоретичні передумови  
та практичні аспекти інтратуморальної  
радіомодифікації  
у променевій терапії**

**Theoretical basis  
and practical aspects of intratumor  
radiomodification in radiotherapy**

Реалізація радикальних програм променевого лікування за об'ємом і дозами опромінення не завжди приводить до повної регресії пухлини, але часто її наслідком стають променеві ушкодження та ускладнення. Основною причиною таких невдач променевого лікування є радіорезистентність злоякісних пухлин і невелика різниця у радіочутливості пухлинних клітин та оточуючих тканин. Отже, пошук методів селективного підвищення радіочутливості пухлин і зменшення радіоушкодження здорових тканин є центральним завданням клінічної радіології та радіобіології.

В останні два десятиріччя з цією метою використовують різні способи радіомодифікації (гіпертермію, гіперглікемію, оксигенацію, гіпоксію, хемотерапію). Однак аналіз літератури показує неоднозначний результат застосування цих засобів радіомодифікації. Водночас із позитивною їх дією відзначається небажаний побічний ефект (токсичний вплив системно введеного хемічного препарату, порушення гомеостазу внутрішнього середовища організму тощо).

Тому зрозуміла необхідність максимально локальної дії модифікатора на пухлину при мінімальному впливі на оточуючі тканини. Одним із способів локального насичення пухлинної тканини радіосенсибілізуювальним розчином є внутріпухлинне його введення [1, 2]. Найчастіше для цього застосовують препарати класу нітроїмідазолів (метронідазол або його аналоги) [1, 2]. У літературі детально описано застосування цих препаратів при променевому лікуванні раку шийки матки [1, 2].

Метою нашого дослідження стало вивчення радіосенсибілізуювального ефекту метронідазолу шляхом інтратуморального введення у процесі променевого лікування інших злоякісних пухлин візуальних локалізацій.

Інтратуморальну радіосенсибілізацію злоякісних пухлин проводили у 24 хворих віком від 44 до 68 років, які перебували на променевому лікуванні в радіологічному відділенні Київської міської онкологічної лікарні. Серед пацієнтів було 13 чоловіків, 11 жінок. Порівняльну (контрольну) групу склали 78 хворих, репрезентативних досліджуваній групі за діагнозом, віком, методом променевого лікування. У контрольній групі променеве лікування проводили без внутріпухлинної радіосенсибілізації. Розподіл хворих у залежності від локалізації пухлини, стадії процесу та методів лікування наведено у таблиці.

Променеве лікування проводили за загальноприйнятими методиками. Дистанційну променеву терапію (ДПТ) здійснювали на гамма-терапевтичних апаратах АГАТ-Р, РОКУС класичним фракціонуванням (разова осередкова доза (РОД) 2 Гр), ритм опромінювання 5 разів на тиждень. Контактну (аплікаційну) променеву терапію (КПТ) проводили на апараті АГАТ-ВУ із застосуванням одно-, дво-, триканальних плоских чи одно-, двокавальних сферичних аплікаторів. Разова осередкова доза становила 3–5 Гр на глибину ложа (основи) пухлини. Ритм опромінювання — 2 рази на тиждень.

Радіосенсибілізацію проводили внутріпухлинним уведенням 0,5%-ного розчину метронідазолу з розрахунку 0,4–0,6 мл на 1 см<sup>3</sup> пухлинної тканини за 15–20 хв до сеансу опромінювання. У пацієнтів, яким проводили поєднану променеву терапію (ППТ), радіосенсибілізацію застосовували на другому етапі променевого лікування. При застосуванні тільки контактної променевої терапії або тільки дистанційного методу (ДПТ) радіосенсибілізатори вводили внутріпухлинно після підведення сумарної дози на пухлину 10–20 Гр. Кількість інтратуморальних уведень метронідазолу за курс лікування становила в середньому 4–6, в залежності від пухлинного відгуку на радіосенсибілізацію і ступеня регресії пухлини.

Проведені дослідження свідчать про значне підвищення радіочутливості пухлин у хворих, яким під час променевого лікування з метою радіосенсибілізації внутріпухлинно введено 0,5%-ний розчин метронідазолу (див. таблицю).

Так, у пацієнтів, яким здійснювали ППТ з приводу раку слизової оболонки ротової порожнини (Т2N0–1M0) без інтратуморальної радіосенсибілізації, повна резорбція пухлини наставала при підведенні СОД 70–75 Гр. У разі застосування внутріпухлинної сенсибілізації аналогічний ефект відзначено при СОД 60–65 Гр. При цьому також мали місце менш виражені променеві реакції з боку слизової оболонки ротової порожнини. У пацієнтів з поширеним пухлинним процесом Т3N1M0 при підведенні СОД 65–70 Гр на фоні радіосенсибілізації повна резорбція пухлини наставала через 4–6 тижнів після закінчення лікування. А у хворих з такою ж поширеністю пухлинного процесу, яким променеве лікування здійснювали без радіосенсибілізації пухлини, СОД становила 75–80 Гр. За цей же період спостереження повну регресію пухлини відзначено у 7 із 12 хворих. Мав місце яскраво виражений радіоепітеліт і больовий синдром. Через 4–6 місяців пухлинний ріст у них відновлювався.

При здійсненні КПТ з радіосенсибілізацією рецидиву раку грудної залози повну регресію пухлини у ділянці післяопераційного рубця спостерігали при СОД 35 Гр, а у разі проведення такого ж лікування без внутріпухлинної сенсибілізації — при 50–55 Гр. Наші результати відповідають даним інших дослідників [3], які проводили радіосенсибілізацію пухлини шкіри пірогеналом.

Становлять інтерес дані, отримані нами у хворої на рак шийки матки (Т2N0M0), якій здійснювали передопераційну ДПТ з внутріпухлинною радіосенсибілізацією. Сумарно підведено з 2 зустрічних відкритих полів 32 Гр. Гістологічне до-

Хворі, яким проводили променеве лікування без внутріпухлинної радіосенсибілізації				Хворі, яким проводили променеве лікування з внутріпухлинною радіосенсибілізацією			
Діагноз	Стадія процесу за TNM	Кількість хворих	СОД за курс лікування (Гр)	Діагноз	Стадія процесу за TNM	Кількість хворих	СОД за курс лікування (Гр)
Рак слизової оболонки ротової порожнини	T2N0-1M0 (35 чол.) T3N1M0 (12 чол.)	47	70-75 75-80	Рак слизової оболонки ротової порожнини	T2N0-1M0 (11 чол.) T3N1M0 (4 чол.)	15	60-65 65-70
Рецидив раку зривної залози	-	9	55-60 (КПТ)	Рецидив раку зривної залози	-	3	35 (КПТ)
Рак шийки матки	T2N0M0	3	32 (ДПТ)	Рак шийки матки	T2N0M0	1	30 (ДПТ)
Рак вульви	T2N0-1M0	11	70 (ППТ)	Рак вульви	T2N0-1M0	3	60 (ППТ)
Рецидив раку вульви	-	8	46-50 (ППТ)	Рецидив раку вульви	-	2	40 (КПТ)
Разом		78				24	

*Розподіл хворих у залежності від локалізації пухлини, стадії пухлинного процесу та методів лікування*

слідження видаленого макропрепарату в зоні пухлини показує післяпроменевий патоморфоз тканини, елементів пухлини не виявлено. Протягом 2 років диспансерного спостереження пацієнтка здорова. У хворих з аналогічним діагнозом, яким здійснювали передопераційну променево-терапію без внутріпухлинної радіосенсибілізації, повної регресії пухлини не відзначалось.

При променевому лікуванні пухлин вульви (первинних і рецидивних) із інтратуморальною радіосенсибілізацією також відмічається повна їх регресія при меншій дозі (див. таблицю), ніж при аналогічному лікуванні без радіосенсибілізації. Таким чином, проведені дослідження показали, що локально застосовуючи радіосенсибілізацію пухлини методом інтратуморального введення хемічного радіосенсибілізатора, можна значно підвищити їх радіочутливість і відповідно збільшити ефективність проведеного лікування.

Згідно з даними, отриманими при наукових дослідженнях Ф.Ф. Теличка [4, 5], ступінь підвищення радіочутливості злоякісних пухлин тим вищий, чим більша молекулярна вага радіомодифікатора, яким насичують злоякісну пухлину. При цьому дослідник науково обґрунтовує, що механізм радіосенсибілізації здійснюється не через синхронізацію клітинного поділу, як це часто пояснюється в літературі, а завдяки різній поглинальній здатності гамма-квантів мікроструктурами пухлинних клітин. За цим твердженням, важкі атоми хемічних елементів, потрапивши до складу клітини, відіграють роль радіосенсибілізаторів, а в мікрооточенні клітин—радіопротекторів.

Таким чином, інтратуморальна радіомодифікація злоякісних пухлин 0,5%-ним розчином метронідазолу значно підвищує їх радіочутливість і, відповідно, ефективність променевого лікування. Внутріпухлинне введення радіомодифікаторів не чинить побічної токсичної дії на організм хворого. Метод внутріпухлинної радіосенсибілізації простий в застосуванні, не потребує додаткового оснащення складною апаратурою, використання дорогих лікарських засобів тощо. У зв'язку з цим його впровадження можливе практично в усіх онкодиспансерах.

## Література

1. Балмуханов С.Б., Айткулова З.К. и др. // *Мед. радиол.* — 1989. — Т. 34, № 4. — С. 26–30.

*диол.* — 1989. — Т. 34, № 4. — С. 26–30.

2. Мустафин С.С., Айткулова З.К. и др. // *Здравоохр. Казахстана.* — 1990. — № 1. — С. 46–47.
3. Кнышевская А.О., Иваницкая В.И., Шантырь В.И. *Лучевое лечение рака кожи.* — К., 1985. — 85 с.
4. Теличко Ф.Ф. *Хіміко-енергетичні основи радіомодифікації при проведенні променевої терапії (ПТ) злоякісних пухлин (ЗП): Тези доп. Республік. наук.-практ. конф. «Генітоурорадіологія».* — К., 1996. — С. 88–89.
5. Теличко Ф.Ф. *Поглиняльна здатність мікроструктур біосистеми (Майбутнє медичної науки).* — Ужгород, 1996. — 54 с.

Н.М. Кавкало, Г.К. Бутвін  
В.І. Молдован, В.М. Печенюк  
Буковинська державна медична академія  
(Чернівці)

**Результати лікування меланоми шкіри  
з використанням передопераційної  
близькодистанційної ікс-терапії  
високими разовими  
та загальними дозами**

**Results of skin melanoma treatment  
using pre-operative close-distance  
radiotherapy with large single  
and total doses**

Меланома (М) належить до найбільш злоякісних пухлин, на неї припадає від 1 до 10% онкозахворювань. В Україні у 90-х роках захворюваність на меланому становила 2–3 випадки на 100 000 населення і була поширена серед чоловіків та жінок майже однаково. Середній вік хворих становив 30–50 років.

Порівняно з іншими злоякісними пухлинами М шкіри характеризується вищим індексом метастазування у регіональні та віддалені лімфатичні вузли, легені, печінку, шкіру й кістки. Для її лікування використовують променеві, хірургічні методи окремо або їх комбінацію чи комплекс з хемотерапією (ХТ). Вибір методу лікування залежить від стадії захворювання, ступеня інвазії пухлини, віку та загального стану хворого. Широко використовують хірургічний метод, променеви терапію (гамма-терапію, близькодистанційну ікс-терапію), хемотерапію (системну та селективну), біологічний метод: а) імуномодулятори — гормони вилочкової залози, левомізол, зімозан та ін.; б) активну специфічну імунотерапію — аутовакцину; в) підсилювальні агенти — БЦЖ; г) цитокіни — інтерферон, інтерлейкін; д) гормонотерапію. Найбільш ефективним методом лікування меланоми шкіри першої-третьої стадій є комбінований: передопераційна близькодистанційна рентгенотерапія з наступним видаленням пухлини оперативним шляхом.

Описаний в літературі комбінований метод лікування меланоми шкіри (МШ) нами удосконалено. На відміну від існуючої методики, при якій опромінювання у передопераційному періоді проводиться разовою дозою 8–10 Гр і сумарною — 30–35 Гр, ми збільшили разову дозу до 10–17 Гр і сумарну — до 50–55 Гр. Зважаючи на те, що визначити ступінь інвазії пухлини в товщу шкіри без гістологічного дослідження неможливо, умови опромінювання для всіх хворих використовували однакові: напруга 50 kV, сила струму — 10 mA, фільтр — 2,5 мм алюмінію. Розмір поля відповідав розмірам пухлини з опромінюванням до 3 см шкіри навколо неї. За таких умов шар половинної дози знаходиться на глибині 12 мм (крива за З. Шаулем). У день останнього сеансу, не пізніше ніж через 24 години, пухлину і неущкоджену ділянку шкіри до 5 см видаляли оперативним методом із наступним гістологічним дослідженням

препарату та обов'язковим визначенням ступеня інвазії.

Удосконалену методику передопераційної близькодистанційної ікс-терапії застосовували у 31 хворого на МШ спини, грудної клітки, гомілок, стопи, передпліччя, кисті, вушної раковини (13 чоловіків і 18 жінок віком 30–78 років). Діагноз М виставляли на підставі скарг хворих на появу пухлинного новоутворення у ділянці родимої плями, яка після травми починала швидко поширюватись шкірою та над її поверхнею зі зміною кольору (частіше потемніння), зволоженням поверхні, появою виразкування з кровотечею.

При об'єктивному огляді визначалась різних розмірів пухлина темно-коричневого кольору, її асиметрія, фестончастість країв, випадіння волосся в ділянці пухлини, ознаки запалення, лущення з утворенням кірочки, наявність на поверхні або навкруг невисоких вузликів-сателітів. Для цитологічного дослідження у всіх випадках робили відбитки з пухлини на скло. Цитологічний діагноз відразу підтверджений тільки у 9 хворих, у решти — при гістологічному дослідженні пухлини, видаленої після передопераційного курсу ПТ.

Комбінований курс лікування МШ із передопераційним опроміненням великими разовими та сумарними дозами проведено у 20 хворих з першою, у 10 — з другою, у 1 — з третьою стадіями захворювання. За результатами гістологічного дослідження видаленого препарату перший ступінь інвазії визначено у 1, другий — у 6, третій — у 13, четвертий — у 11 хворих. Ступінь інвазії не залежав від стадії захворювання лікованих пацієнтів.

Аналіз виживаності хворих на МШ, лікованих за удосконаленою методикою передопераційного опромінювання, у яких протягом 4 років не було метастазів, показав, що результати залежать не стільки від стадії захворювання, скільки від ступеня інвазії пухлини у товщу шкіри.

Усі 20 хворих із першою–третьою стадіями захворювання та першим–третьим ступенем інвазії після лікування за нашою методикою прожили вже 4–4,5 роки, тоді як 3 особи із 11 з четвертим ступенем інвазії померли через 1,5–2 роки внаслідок множинних метастазів та пухлинної інтоксикації.

Оцінка результатів комбінованого лікування хворих на МШ із використанням передопераційної близькодистанційної ікс-терапії високими разовими та загальними дозами підтверджує підвищення ефективності при першій–третьій стадіях із першим — третім ступенями інвазії. У всіх хворих із четвертим ступенем інвазії необхідно проводити комплексне лікування з використанням, крім названих методів, хемо-, гормонотерапії, цитокінів тощо.

---

Н.М. Кавкало, Г.К. Бутвін, В.М. Печенюк  
Буковинська державна медична академія  
(Чернівці)

### **Досвід лікування різних форм панарицію променеви́м методом**

#### **The experience of treatment of different forms of felon using radiotherapy**

Панарицій належить до гострих запальних процесів пальців рук і стопи й часто виникає при інфікуванні пошкодженої шкіри. Незважаючи на успіхи загальноприйнятого хірургічного та медикаментозного лікування панарицію, непрацездатність хворих при цьому може сягати 2–3 місяців. Променева терапія (ПТ) як самостійний метод лікування може використовуватись при пароніхії, шкірному, підшкірному та нігтьовому панариції. Лікування кісткового та кістково-суглобового панарицію має бути комплексним, а ПТ використовуватися тільки після хірургічного видалення некротизованих тканин і кісткових секвестрів із дренажем гнійника для прискорення розсмоктування інфільтрату та загоювання рани.

Променеви́м методом проліковано 48 хворих (37 чоловіків і 11 жінок віком 25–50 років) з різними формами панарицію (36 — з пароніхією, шкірним, підшкірним і нігтьовим панарицієм у стадії інфільтрації або нагноєння та 12 — з кістковим).

Для ПТ використовували далекодистанційну ікс-терапію (ДДІТ) на апараті РУМ-13. Опроміювання проводили при умовах: напруга 180–190 кВ, сила струму 10 мА, фільтр 1мм міді + 1,0 мм алюмінію, відстань джерело–шкіра 30–40 см, розміри поля 4S4 см та 6S8 см. Дози і ритм опроміювання визначали в залежності від стадії і локалізації запального процесу та давності захворювання.

Пароніхій, шкірний, підшкірний, нігтьовий панарицій у стадії інфільтрації опроміювали разовою дозою 0,3–0,4Гр

щоденно до загальної дози 1,5–2Гр. Ікс-терапія призупиняла прогресування запального процесу, а повне видужання хворих наставало за 5–7 днів. При підшкірному панариції у стадії нагноєння для прискорення формування гнійника опроміювали місце запалення 2–3 рази дозою 0,3–0,4Гр, а після розтину гнійника і дренивання рани проводили додатково 3–4 сеанси ПТ через день, що прискорювало процес загоювання. Повне видужання у цих випадках наставало через 8–16 днів.

Лікування кісткового панарицію проводили комплексно з використанням антибіотиків, дренивання гнійного вогнища хірургічним методом з видаленням некротичних тканин і секвестрів та наступною променевою терапією для зняття перифокального запалення у м'яких тканинах, відмежування деструктивного процесу в кістці та прискорення загоювання рани. Кістковий панарицій без секвестрів опроміювали разовою дозою 0,3–0,4Гр через 1–2 дні, за наявності секвестрів разову дозу збільшували до 0,6–0,8Гр з інтервалом опроміювання 1–3 дні до загальної дози 2,5–3,0Гр. Середня тривалість лікування кісткового панарицію при видаленні секвестрів становила 25–30 днів.

Таким чином, аналіз результатів лікування хворих показав, що за таких форм панарицію, як пароніхія, шкірний, підшкірний та нігтьовий у стадії інфільтрації, можна використати саму ПТ. Далекодистанційна ікс-терапія призупиняла прогресування запального процесу, завдяки чому термін лікування скорочувався до 5–7 днів. Ікс-терапія панарицію у стадії нагноєння після дренажу гнійника хірургічним методом прискорювала загоювання рани до 8–16 днів. Променева терапія кісткового панарицію давала позитивний результат тільки після хірургічного видалення некротизованих тканин, кісткових секвестрів та антибіотикотерапії. Лікування комплексним методом цієї форми панарицію скорочувало термін лікування хворих до 15–30 днів.

О.В. Кайряк, Н.Г. Семикоз  
 Н.Ю. Лісовська, О.О. Попадинець  
 Донецький обласний протипухлинний центр (Донецьк)

**Прикладні аспекти феномена органоспецифічності метастазування у хворих на солідні пухлини**  
**Applied aspects of organ-specific metastasing in patients with solid tumors**

Визначення справжньої поширеності пухлинного процесу — одна з актуальних проблем сучасної клінічної онкології, оскільки цей фактор впливає на вибір тактики комбінованого лікування. Незважаючи на прогресивний розвиток клінічної та експериментальної онкології, незадовільні результати лікування хворих на злоякісні пухлини можуть бути зумовлені неправильним початковим стадіюванням пухлинного процесу через недооцінку його поширеності. Так, за даними [1], у 30% з 93 обстежених хворих на рак шийки матки I–II ст. були знайдені пухлинні клітини при імуногістохімічному аналізі пунктатів кісткового мозку, а згідно з повідомленням [2], наявність метастазів у кістковому мозку пацієнтів із недрібноклітинним раком легені справляла більший вплив на виживаність, ніж у регіонарних лімфовузлах. Тому пошук високочутливих методів, що дозволяють оцінити справжню поширеність пухлинного процесу, ще не знято з порядку денного. З огляду на те, що однією з систем, які регулюють тканинний гомеостаз, є імунна, вивчення інтегральних показників, що характеризують стан пухлиноасоційованого імунітету, може бути корисним для визначення тактики лікування злоякісних пухлин.

Метою даного дослідження було обґрунтування клінічних аспектів застосування тесту пригнічення адгезії лейкоцитів для індивідуалізації тактики хемотерапії (ХТ) на підставі даних моніторингу перебігу пухлинного процесу.

Для оцінки пухлиноасоційованого імунітету у хворих на солідні пухлини ми використовували тест пригнічення адгезії лейкоцитів, оскільки детекція мультиклональної мозаїки антигенного спектра пухлини інформативніша, ніж визначення окремого пухлинного маркера [3]. На основі цього методу ми розробили спосіб ранньої діагностики органоспецифічних метастазів злоякісних пухлин людини (пат. України № 17815 А від 31.10.97). З метою уніфікації постановки даного тесту була розроблена і запатентована мікромодифікація методу (пат. України № 28837 А від 16.10.2000), яка дозволяє підвищити його точність [4].

Вивчена напруженість імунної відповіді в тесті пригнічення адгезії лейкоцитів з екстрактами первинної та метастатичної пухлин у 287 хворих на солідні пухлини різних локалізацій. До групи пацієнтів із свідомо верифікованими віддаленими метастазами (204 особи) ввійшли 86 хворих (42,16%) на рак грудної залози (РГЗ) із метастазами в печінку (25,58%), легені (48,84%), кістки (20,93%), яєчники (4,65%); 48 (23,53%) — на рак товстої кишки (РТК) із метастазами в печінку (85,42%), легені (14,58%); 29 (14,22%) — на рак шлунка (РШ) із метастазами в печінку (65,52%), яєчники (17,24%), легені (13,79%), кістки (3,45%); 15 (7,35%) — на рак яєчників (РЯ) із метастазами в печінку (20%), легені (80%); 10 (4,90%) — на рак нирки (РН) із метастазами в легені (60%), печінку (20%), головний мозок (10%), кістки (10%); 12 (5,88%) — на рак шийки матки (РШМ) із метастазами

в легені (91,67%) і кістки (8,33%) та 4 (1,96%) — на саркомим'яких тканин із метастазами в легені (75%) і печінку (25%).

Вивчена напруженість імунної відповіді в тесті з антигенами первинних та метастатичних пухлин у групі пацієнтів, які отримували ад'ювантну хемотерапію (83 особи). Зважаючи на повідомлення в літературі про важливу прогностичну роль кістковомозкових мікрометастазів РГЗ I–III ст., наявність яких справляла більший вплив на скорочення виживаності, ніж детекція метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах [5], у 30 хворих на РГЗ I–III ст. протягом ад'ювантної ХТ була проаналізована частота позитивної афінності в тесті пригнічення адгезії лейкоцитів з антигеном метастазу в кістковий мозок.

Чутливість тесту складала 89,70%, специфічність у групі здорових донорів — 90%, ефективність — 89,73%, а прогностичність позитивного результату — 98,91%. З огляду на отримані дані про досить високу чутливість та ефективність тесту, ми вирішили використати динамічне обстеження хворих запропонованим методом для моніторингу перебігу пухлинного процесу ( пат. України № 28836 А від 16.10.2000) протягом ад'ювантної ХТ [6].

Серед 83 хворих, у яких після комбінованого лікування зареєстрована стійка позитивна афінність у LAI-тесті до антигенів метастатичних пухлин, 36 пацієнтів (43,37%) не отримували ХТ або ж їм проводили ХТ у редукованому режимі (до 3 курсів) через різні причини. У подальшому в цих хворих у строки від кількох місяців до 1,5 року клінічно були маніфестовані та інструментально підтверджені віддалені метастази. Інші 47 (56,63%) пацієнтів, яким проводили ХТ з урахуванням результатів LAI-тесту, перебувають під спостереженням без клінічних проявів метастазів протягом 3 років.

Дані про афінитет лейкоцитів хворих на РГЗ до антигену метастатичної пухлини кістки представлені в таблиці.

*Частота позитивної афінності в тесті пригнічення адгезії лейкоцитів з антигеном метастатичної пухлини кістки у хворих на РГЗ*

Розподіл хворих за стадіями захворювання		Частота позитивної афінності	
стадія	кількість	на донорській IV (AB) сироватці	на аутологічній сироватці
I	1 (3,33%)	—	1%
II	14 (46,67%)	9 (64,29%)	6 (42,86%)
III	15 (50%)	10 (66,67%)	8 (53,34%)
Разом	30	19 (63,33%)	15 (50%)

Відповідно до отриманих даних афінитет до антигену метастатичної пухлини кістки у разі РГЗ реєструється у досить великій кількості випадків і складає 63,33% при постановці тесту на донорській IV (AB) сироватці. Як у ст. II, так і у ст. III позитивна реакція до названого вище антигену трапляється однаково часто (64,29% і 66,67% відповідно) на донорській IV (AB) сироватці. У разі проведення тесту на аутологічній сироватці аналогічні показники дещо нижчі й складають 42,86% та 53,34% у хворих II і III ст. У цієї категорії пацієнтів, які отримують ад'ювантну ХТ, актуальною є профілактика кістковомозкового метастазування, можливо із застосуванням радіоізотопних препаратів.

На підставі отриманих даних сформульовані аспекти прикладного значення LAI-тесту:

1. Діагностика субклінічних проявів поширеності пухлинного процесу та індивідуалізація так-

---

тики ад'ювантної ХТ — визначення кратності та строків проведення курсів ХТ.

2. Об'єктивізація показань до проведення неоад'ювантної ХТ.

3. Доклінічна діагностика віддалених метастазів налаштовує клініциста на прицільне обстеження хворого інструментальними методами та активну профілактику метастазування.

4. Індивідуальний підхід у визначенні кількості та строків проведення ад'ювантної ХТ дозволяє підвищити якість життя пацієнтів шляхом відмови від необгрунтованих курсів ХТ.

### Література

1. Hepp F., Kantenich C., Janni W., Braun S. // *Europ. J. of Cancer.* — Vol. 35, suppl. 4. — P. 230.
2. Funke I., Danninger U., Schraut W. et al. Bone marrow micrometastases (BMM) have impact on overall survival in NSCLC and are superior to CYFRA 21-1: 23th European Society for Medical Oncology Congress (Athens, Greece.). — 1998.
3. Кайряк О.В., Лисовская Н.Ю. // *Архив клин. и эксперим. мед.* — 2000. — Т. 9, № 4. — С. 543–546.
4. Кайряк О.В. // *Вісн. пробл. біол. і мед.* — 1999. — № 7. — С. 87–92.
5. Braun S., Pantel K., Janni W. et al. // *Europ. J. of Cancer.* — Vol. 35, suppl. 4. — P. 84.
6. Бондар Г.В., Кайряк О.В., Лисовська Н.Ю. // *Журн. АМН.* — 1997. — Т. 3, № 3. — С. 483–490.

І.М. Кіхтенко, М.І. Хворостенко  
В.О. Матвеева, О.В. Владіміров  
Дніпропетровська державна медична академія  
(Дніпропетровськ)

### **Визначення тактики магнітолазерної терапії місцевих променевих ушкоджень методом радіонуклідного дослідження мікроциркуляції тканин**

### **Determination of tactics of magneto-laser therapy for local radiation lesions using radionuclide study of tissue microcirculation**

На сучасному етапі розвитку променевої терапії злоякісних новоутворень однією з перешкод поліпшення результатів лікування хворих є ушкодження іонізуючим випромінюванням нормальних тканин, які оточують пухлину. Зміни, що відбуваються в них, зумовлюють виникнення ускладнень, які останнім часом визначають як окремі нозологічні одиниці [1].

Механізми розвитку місцевого променевого ушкодження недостатньо вивчені, що є причиною відсутності патогенетичних засобів лікування та низької ефективності відомих симптоматичних заходів. Тому цілком очевидна актуальність досліджень, спрямованих на уточнення ролі окремих тканинних структур у патогенезі променевих ушкоджень.

Враховуючи, що за даними сучасної літератури основним механізмом розвитку ускладнень променевої терапії є променеві ушкодження судин [2], для вивчення їх характеру та контролю ефективності магнітолазерної терапії ми вивчали стан мікроциркуляторного русла ділянки фіброзу у 36 хворих після комбінованої та комплексної терапії раку грудної залози, шийки матки та пухлин інших локалізацій.

Ступінь променевого ушкодження (фіброзу) та зміни, які відбуваються у ньому до і після магнітолазерного лікування, вивчали за допомогою радіонуклідного дослідження мікроциркуляторного русла, запропонованого Lassen та співавт. (1964) [3], але замість високорадіотоксичного  $^{131}\text{NaI}$  застосовували менш токсичний  $^{99}\text{Tc}$ -пертехнетат за активністю 1–2 МБк.

Перевага останнього полягає у зменшенні променевого навантаження на критичні органи у десятки разів, а на щитоподібну залозу — у тисячі.

Пертехнетат- $^{99}\text{Tc}$  вводили у тканини променевого ушкодження та довколишні в здорові тканини в кількості 0,1 мл за допомогою інсулінового шприца з атравматичною голкою. Швидкість евакуації радіонукліда досліджували у трьох точках: А — ділянці найбільш фіброзно-змінених тканин; В — видимій межі фіброзу та здорової тканини; С — ділянці без опромінення. Після глибокого внутрішкірного введення препарату реєстрували зміни активності у кожній точці протягом 10 хв із інтервалом запису результатів у 1 хв. За неможливості введення в атрофічну шкіру або відсутності останньої як такої (при променевих виразках) пертехнетат  $^{99}\text{Tc}$  вводили у м'які тканини.

Реєструючим пристроєм був фотоemisійний томограф ГКС 301-Т («Тамара»). Отримані дані обробляли на комп'ютері та одержували у вигляді абсолютних значень початкової кількості радіоактивного ізотопу і його залишку після 10 хв дослідження. Динаміку змін записували у вигляді кривої, що відтворювала швидкість виведення мітки з кожної точки.

При обстеженні хворих було визначено різницю у клінічних проявах осередків променевого ушкодження (ПУ). В одних пацієнтів (І група) ділянки променевого фіброзу являли собою гіперемійовані тканини з підвищеною температурою, утрудненим зміщенням шкіри, гіперестезією. В інших (ІІ група) — клінічними проявами ПУ були гіпо- або атрофічна шкіра та розташовані нижче тканини, а в деяких випадках — панцироподібні, гіперпігментовані ділянки, часто з мацерованою шкірою та тужавими, безструктурними тканинами, розташованими під ними.

Магнітотерапію проводили двома зустрічними полями з напруженістю змінного магнітного поля в осередку фіброзу до 15 — 20 мТл, синусоїдальним струмом, частотою 50 Гц. За кожний сеанс лікування опромінювали всі ушкоджені ділянки. Час опромінювання одного поля становив 10–15 хв. Опромінювання напівпровідниковим лазером «Узор» проводили протягом 2 хв на поле.

У процесі лікування в обстежених пацієнтів виявилися різні реакції на магнітолазерну терапію — місцеві променеві ушкодження. Так, у І групі позитивна динаміка — зменшення гіперемії тканин та гіперестезії — проявлялася вже після перших сеансів і продовжувалась протягом 20–25 хв. У ІІ групі зміни починалися після 4–7 сеансів як тимчасова негативна клінічна динаміка: з'являлася гіперемія осередків фіброзно-змінених тканин, збільшувався дистальний набряк, але вже після 10–12-го сеансів гіперемія та тужавість фіброзних тканин зменшувалися, межі осередку ушкодження ставали розмитими, ступінь дистального набряку повільно зменшувався. У цих випадках було необхідним збільшення напруженості магнітного поля до 20–25 мТл і кількості сеансів до 35–45.

Крім того, у пацієнтів І групи радіонуклідне дослідження, проведене до магнітолазерної терапії, виявило значне прискорення евакуації мітки з осередку променевого ушкодження порівняно з неопроміненими тканинами. Так, кількість  $^{99}\text{Tc}$ , виведеного за весь час, дорівнювала в осередку 54%, у неопромінених тканинах — 39% ( $p < 0,01$ ).

У хворих групи ІІ, навпаки, метаболізм, мікроциркуляція та кровообіг у тканинах променевого ушкодження були зниженими. Якщо з осередку фіброзу за весь час радіонуклідного дослідження виводилося 30%  $^{99}\text{Tc}$ , то в неопромінених тканинах швидкість евакуації була значно вищою — 52% ( $p < 0,001$ ). Розрахунки статистичної вірогідності здійснювали методом різниці [4].

Після магнітолазерної терапії позитивна динаміка у хворих обох груп супроводжувалася зменшенням відмінностей у ступені метаболізму, а також у мікроциркуляції та кровообігу осередку променевого ушкодження і неопромінених тканин.

Таким чином, виявлені відмінності в реакції на магнітолазерну терапію та у стані метаболізму,

---

мікроциркуляції і кровообігу в ушкоджених тканинах хворих різних груп дозволяють розподілити місцеві променеві ушкодження на 2 види — «гарячі» та «холодні». Для «гарячих» фіброзів — характерне збільшення ступеня метаболізму, мікроциркуляції та кровообігу порівняно з неопроміненими тканинами. Ці зміни зменшуються при магнітолазерній терапії із напруженістю магнітного поля в осередку 15 мТл. У «холодних» фіброзах, навпаки, метаболізм, мікроциркуляція та кровообіг знижені. Їх збільшення спостерігається при магнітолазерній терапії із значеннями напруженості змінного магнітного поля в осередку до 25 мТл.

Слід зазначити, що одержані нами результати дослідження променевих виразок показують, що навіть при такому максимальному прояві місцевого променевого ушкодження рівень мікроциркуляції та активно функціонуючих судин у них може бути більшим, ніж у оточуючих, неопромінених тканинах.

Отже, можна припустити, що зміни васкуляризації осередку променевого ушкодження є не причиною, а наслідком процесів, які забезпечують репарацію ушкоджень функціонального елемента регіону клітинами сполучної тканини.

Оскільки поділ місцевих променевих ушкоджень на «гарячі» та «холодні» є першою спробою класифікації їх за видом, то більш детальне вивчення процесів, що відбуваються у змінених під впливом іонізуючого опромінювання тканинах, — предмет подальших досліджень.

Але вже зараз при розробці нових методів лікування слід враховувати якісні відмінності у перебігу різних видів місцевих променевих ушкоджень.

## Література

1. Lefaix J.L., Delanian S., Baillet F. // *Health. Phys.* — 1998. — Vol. 75, № 4. — P. 375–384.
2. Бардычев М.С., Пасов В.В. // *Рос. онкол. журн.* — 1998. — № 1. — С. 18–21.
3. *Руководство по ядерной медицине / Под ред. Т.П. Сиваченко.* — К.: Выща шк. — 356 с.
4. Лакін Г.Ф. *Биометрия.* — М.: Медицина, 1990. — 352 с.

І.О. Клименко, В.С. Сакало, В.М. Григоренко  
В.К. Запарін, Д.С. Мечев, М.А. Волобуєв  
Л.М. Синюшкіна  
Інститут урології та нефрології АМН України  
(Київ)

Київська медична академія післядипломної  
освіти ім. П.Л. Шупика (Київ)

Київська міська онкологічна лікарня (Київ)

### Імунохемотерапія — альтернатива опромінювання у комплексному лікуванні раку нирки

#### Immunochemotherapy: alternative to radiation in complex treatment of renal cancer

В останні роки спостерігається значне збільшення захворюваності на рак нирки. Так, з 1994 по 1998 р. вона зросла в Україні з 6,6 до 7,9 на 100 тис. населення [1, 2], а за даними РОНЦ ім. М.М. Блохіна з 1989 по 1996 р. в Росії збільшилась у 2 рази [3, 4]. У зв'язку з цим проблема діагностики і раціонального лікування захворювання не тільки не втрачає своєї актуальності, але й набуває все більшого значення.

Незважаючи на широке впровадження у клінічну практику сучасних високоефективних діагностичних методів (УЗД, КТ, МРТ) і поліпшення діагностики, віддалені результати лікування раку нирки залишаються маловтішними. У половини хворих розвиваються метастази, а 5–10-річне виживання після нефректомії не свідчить про повне одужання. Так, 5-річне виживання, залежно від анатомічної ділянки поширення процесу (капсула, ниркова вена, навколониркова клітковина, регіонарні лімфовузли, навколишні органи), складає від 0 до 66%, 10-річне — від 0 до 56%.

Традиційним методом лікування раку нирки вважалась нефректомія з післяопераційним опромінюванням і/або хемогормонотерапією. Проте численні рандомізовані дослідження останнього десятиліття в країнах СНД і далекого зарубіжжя показали, що при лікуванні місцево-поширених пухлин за наявності метастазів ці методи мало-ефективні, а тому доцільність їх призначення після операції переглядається і підлягає подальшому вивченню [5–7].

За теперішнього часу вірогідно встановлено, що рак нирки чутливий до імунотерапії. Це зумовило широке використання цитокінів, зокрема рекомбінантного а-2b-інтерферону (ІФН), інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) та інших у комплексному лікуванні цього захворювання.

Вплив відомих цитокінів на пухлинні клітини подвійний і пов'язаний з прямою протипухлинною дією та підвищенням імунної резистентності організму шляхом стимуляції імуногенності клітин-мішеней.

У 1994–1997 рр. в Інституті урології та нефрології й Інституті ендокринології та обміну речовин АМН України виконано дослідження з вивчення ефективності комплексного лікування метастазуючого нирковоклітинного раку з використанням цитокінів (інтрон А та ІЛ-2) в монотерапії та

поєднанні з цитостатиками [1]. Дослідження показали, що таке сполучення дозволяє досягти у більшості випадків при використанні помірних доз ІФН-а часткової ремісії або стабілізації процесу, збільшення тривалості життя та підвищення його якості при помірній побічній дії препаратів. Важливо, що цей ефект значуще посилюється при сполученні ІФН-а з ІЛ-2 і/або деякими цитостатиками (5-фторурацил, платидіам). Це пояснюється синергізмом їх протипухлинної дії, що перевершує дію кожного з них, окремо взятого. Значить, можна зменшити дози препаратів, а отже, і потенційну вірогідність побічних ефектів без зниження терапевтичного ефекту.

Так, повна і часткова ремісія після лікування інтроном А констатована у 17% хворих, інтроном А + 5-фторурацил — у 20%, інтроном А + ІЛ-2 + 5-фторурацил — у 42% [8].

У клініці онкоурології Інституту урології та нефрології АМН України на базі Київської міської онкологічної лікарні виконано відкрите нерандомізоване дослідження, в якому вивчено ефективність передопераційного інтенсивного та післяопераційного дрібнофракційного опромінювання у комбінованому лікуванні раку нирки (результати вивчали за допомогою таблиць дожиття). Встановлено, що після комбінованого лікування віддалені результати були на 12% кращими, ніж у контрольній групі. В аналогічній роботі, виконаній в ОНЦ РАМН, цей показник становив близько 18%, проте рандомізовані дослідження, проведені там же пізніше, не підтвердили цих даних.

Нами проведено ад'ювантну імунотерапію 74 хворим на рак нирки (жінок — 19, чоловіків — 55) (I група) та перед- і післяопераційну променеву — 15 (жінок — 5, чоловіків — 10) (II група).

Тривалість захворювання в обох групах становила від 1 до 6 міс. У 12 осіб (13,5%) причиною для звернення була гематурія з відходженням у окремих хворих типових черв'якоподібних згортоків, у 18 (20,2%) — тупі ниючі болі в попереку і пухлина, що пальпувалася у правому чи лівому підбер'ї, у решти — пухлина, випадково виявлена терапевтом або, найчастіше, при УЗ-обстеженні з приводу інших захворювань. У 39 хворих (43,8%) захворювання локалізувалось у лівій нирці, у 49 (55,0%) — у правій, у 1 — в обох.

В результаті всебічного клініко-лабораторного, рентгенологічного, УЗ, КТ-обстеження у всіх хворих встановлено стадію захворювання, що видно з такої таблиці:

Стадія захворювання	Кількість хворих за групами	
	I	II
T1N0M0	2 (2,7%)	-
T2N0M0	35 (47,3%)	7 (46,7%)
T3N0-1M0	17 (23,0%)	6 (40,0%)
T4N0-1M0-1	20 (27,0%)	2 (13,3%)
Разом	74 (100%)	15 (100%)

У хворих у ст. T3 метастази у регіонарних лімфовузлах визначено у 6 чол., в ст. T4 — в легенях, хребті, печінці, у регіонарних і віддалених лімфовузлах — у 2.

Відбір хворих для лікування проводили у відповідності до шкали ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). При

цьому в роботу включали пацієнтів зі статусом 0–1 (0 — у хворого нормальна активність, 1 — він лікується амбулаторно). Лише у 4 пацієнтів цей показник дорівнював 2 (хворий перебуває у ліжку менше 50% часу).

У всіх обстежених гістологічно підтверджені різні форми нирково-клітинного раку.

У групі I хірургічне лікування виконано у 64 хворих (у 62 — радикальна нефректомія, у 2 — енуклеація пухлинного вузла), 10 осіб через поширеність процесу, наявність множинних метастазів, тяжких супутніх захворювань не оперували.

За 2 тижні після операції пацієнтам призначали інтрон А (фірми «Шерінг-Плау», США), лаферон (ІМБІГ НАН України) або реферген (реальдірон) (АО «Біофа», Литва) по 5–6 млн ОД внутрім'язово через день № 15 і водночас 5-фторурацил по 1000–1250 мг на 200 мл 0,9%-ного розчину хлориду натрію внутрівенно крапельно 1 раз на тиждень № 4. Після перерви 3–4 тижні проводили повторний курс лікування.

Хворим з Т3 і Т4 стадією захворювання імунотерапію призначали обов'язково, Т1–2 — з профілактичною метою — після енуклеації вузла або після нефректомії у випадках, коли виникав сумнів щодо вірогідності встановленої стадії захворювання. Хворі одержували 1–2 курси лікування.

У групі II передопераційне опромінювання виконували в рухомому режимі на апараті РОКУС великими фракціями (по 4 Гр) протягом 4–5 днів. Оперативне втручання здійснювали через 24–48 год після останнього сеансу опромінювання. Післяопераційну променевою терапію починали за 3–4 тижні після операції і виконували у статичному режимі на апараті ЛУЧ–1 дрібними фракціями по 2 Гр (до 40–42 Гр).

Результати лікування порівнювали тільки у групах оперованих хворих. Оцінку проводили відповідно до рекомендацій ВООЗ за клінічними суб'єктивними та об'єктивними даними і в балах.

Тривалість спостереження у групі I становила до 6 місяців у 20 хворих, до 12 місяців — у 24, до 24 місяців — у 15, до 3 років — у 2, до 4 років, — у 1, до 5 років — у 2.

У процесі спостереження у 9 хворих групи I через 2–24 місяці з'явилися метастази у ложі видаленої нирки, легенях, кістках хребта, ребрах. Через 10, 12 та 19 місяців померло 3 особи.

У групі II до 6 місяців спостерігали 4 хворих, до 12 — 3, до 18 — 4, до 3 років — 4. Із 7 хворих у ст. Т2 живі без рецидивів і метастазів від 18 місяців до 3 років 6 осіб, помер через 6 місяців від множинних метастазів у легені — 1. Із 6 пацієнтів у ст. Т3 живі 12 місяців — 3, померли від метастазів через 4 і 18 місяців — 3. Один з 2 хворих зі ст. Т4 живий 2 роки у задовільному стані, 1 — помер через 4 місяці від прогресування процесу.

Таким чином, порівняльна оцінка віддалених результатів комбінованого лікування хворих на рак нирки показала, що використання ад'ювантної імунохемотерапії після нефректомії може бути альтернативою променевого лікування.

## Література

1. Возіанов О.Ф., Пасечніков С.П., Павлова Л.П. // Урол. — 1999. — № 4. — С. 3–6.

2. Переверзев А.С. Хирургия опухолей почки и верхних мочевых путей. — Харьков, 1997. — 392 с.
3. Давыдов М.И., Матвеев Б.П., Матвеев В.Б. Хирургические возможности в лечении рака почки и его метастазов // Матер. 3-й Всерос. науч. конф. с участием стран СНГ «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний». — М., 1999. — С. 142–146.
4. Павлова Л.П., Сайдакова Н.О., Старцева Л.М. Основные показатели урологической та нефрологической помощи в Украине за 1999 рік. — К., 2000. — 128 с.
5. Возианов А., Клименко И., Зубко В. и др. Современная диагностика и тактика лечения рака почки: Тез. II съезда онкологов стран СНГ «Онкология 2000». — К., 2000. — 1108 с.
6. Колесников Г.П., Копыльцов Е.И., Широкопад В.И. Комбинированное лечение рака почки // Матер. I съезда онкологов стран СНГ. — М., 1996. — Ч. 2. — С. 430.
7. Кудряшов А.Г., Паниев С.Ю., Забудкин А.Ф. Комбинированное лечение рака почки с применением лучевой терапии и реферона // Там же. — С. 431.
8. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. — К.: Наук. думка, 1998. — 317 с.

### Порівняльна оцінка хірургічного і комбінованого методів лікування раку грудної залози T1–2N0M0

### Comparative evaluation of surgical and combined methods of breast cancer treatment

У 70–80-х роках при початкових стадіях раку грудної залози (РГЗ) найчастіше виконувалося на території СРСР була радикальна мастектомія (РМЕ) у модифікації Холстеда і Пейті. З метою зменшення кількості місцевих рецидивів і поліпшення віддалених результатів при цьому використовували різні за послідовністю і режимами методи променевої терапії (ПТ).

Для порівняльної оцінки віддалених результатів хірургічного і комбінованого лікування РГЗ T1–2N0M0 проаналізовано 340 історій хвороб пацієнтів, пролікованих в онкодиспансері за період з 1978 до 1987 р. Серед них були 123 з T1N0M0 і 217 — з T2N0M0. Результати лікування хворих із T1N0M0 подано у табл. 1.

Як бачимо, комбінований метод лікування з використанням перед- і післяопераційного курсу дистанційної гамма-терапії (ДГТ) не поліпшує 5-річний результат порівняно з хірургічним лікуванням. Однак при застосуванні ПТ погіршуються 10- і особливо 15-річні результати лікування. Кількість місцевих рецидивів після радикальної мастектомії склала 2%, при застосуванні передопераційного курсу ДГТ за інтенсивною програмою — 5%. Рецидиви не зустрічалися при застосуванні післяопераційної гамма-терапії. Однак більш вагомими для долі хворих є результати тривалості життя, а не кількість місцевих рецидивів. Результати лікування РГЗ T2N0M0 наведено у табл. 2.

Таблиця 2 — Результати лікування РГЗ T2N0M0

Вид лікування	Разом	Рецидив (%)	Тривалість життя (р.) хворих більше			Медіальна локалізація (%)
			15	10	5	
Радикальна мастектомія	75	5	63%	70%	79%	48
Передопераційний курс за інтенсивною програмою + РМЕ	70	3	49%	56%	76%	45
Передопераційна ДГТ звичайним фракціонуванням + РМЕ	15	0	40%	40%	60%	83
Передопераційний курс ДГТ за інтенсивною програмою + РМЕ + післяопераційна ДГТ	22	5	41%	50%	64%	70
РМЕ + ДГТ (післяопераційна)	35	0	74%	74%	91%	77
Разом	123	—	—	—	—	—

Кращих результатів лікування РГЗ досягнуто у групі хво-

Таблиця 1 — Результати лікування РГЗ T1N0M0

Вид лікування	Разом	Рецидив (%)	Тривалість життя (р.) хворих більше			Медіальна локалізація (%)
			15	10	5	
Радикальна мастектомія	96	2	71%	77%	86%	43
Передопераційний курс за інтенсивною програмою + РМЕ	19	5	53%	74%	89%	32
Радикальна мастектомія + післяопераційний курс ДГТ	8	0	50%	63%	88%	75
Разом	123	—	—	—	—	—

рих, які після РМЕ отримали післяопераційний курс ПТ. У решти (коли використовували інші режими променевої терапії) всі показники тривалості життя значно гірші. Число місцевих рецидивів після РМЕ становило 5%, при проведенні передопераційного курсу ДГТ за інтенсивною програмою — 3%, а застосування перед- і післяопераційних курсів ДГТ не зменшило їх кількість, що становило 5%. За нашими даними, не виявлено рецидивів у хворих, які отримали перед- і післяопераційну ДГТ. Слід підкреслити, що й у цій ситуації відсоток рецидивів і результати тривалості життя не порівнянні за своєю прогностичною цінністю для долі хворих.

Локалізація пухлини у грудній залозі, на думку більшості клініцистів, має прогностичне значення. Медіальне і центральне її розташування (як і на межі верхніх і нижніх квадрантів) вважається прогностично несприятливим, і застосування ПТ у цій ситуації є виправданим. Для врахування цього фактора ми обчислили відсоток прогностично несприятливих локалізацій РГЗ T1–2N0M0. Найпоказовішими виявилися дві групи хворих. Лікування у першій, де кількість хворих і відсоток медіальних локалізацій приблизно однакові — 45–48%, було представлено оперативним втручанням і радикальною мастектомією, доповненою передопераційним курсом за інтенсивною програмою. У другій, де число медіальних локалізацій значно більше — 70–83%, проводили тільки комбіноване лікування.

У першій групі чисто хірургічне лікування значно ефективніше за комбіноване із застосуванням великих фракцій, особливо у терміни спостереження 10 і більше років.

У другій групі, де медіальні локалізації становлять 70% і більше, тільки передопераційна ПТ поліпшує віддалені результати лікування (починаючи з 5-річних). Вона має переваги перед передопераційною гамма-терапією у звичайному режимі чи у ситуаціях з використанням перед- і післяопераційної гамма-терапії.

Все викладене дозволяє зробити висновок, що застосування ДГТ при радикальних мастектоміях з приводу РГЗ T1–2N0M0 не байдуже для організму і не завжди поліпшує віддалені, особливо 10–15-річні, результати лікування. У деяких випадках, зменшуючи кількість місцевих рецидивів, променева терапія значно погіршує віддалені результати.

Застосування ДГТ у режимі післяопераційної гамма-терапії обґрунтоване після радикальної мастектомії при РГЗ T2N0M0 і медіальному розташуванні пухлини.

В.Н. Кравцова, І.І. Фефелова, В.Г. Теряник О.В.  
Ільїна, Л.І. Сергієнко  
Донецький обласний протипухлинний центр (Донецьк)

### Лікування шкірних метастазів раку грудної залози

#### Treatment of skin metastases of breast cancer

У наш час у більшості країн світу відзначають неухильне зростання захворюваності на рак грудної залози (РГЗ), що з 80-х років став найпоширенішою патологією у жінок. За даними С.О. Шалімова [1], за останні 20 років захворюваність на рак грудної залози в Україні зросла на 70–80%. У даний час рак цієї локалізації становить 53,7 випадку на 100000 населення.

У 2000 р. захворюваність у Донецькій області досягла 59,2 випадку на 100000 населення і до 2020 року прогнозується її збільшення у 1,3 разу. У Донецьку частість РГЗ сягає 68,7 на 100000 населення.

На сьогодні існують різні програми лікування первинного РГЗ в залежності від стадій та клінічних форм. Залишається нерозв'язаним питання лікування шкірних метастазів.

Для більшості хворих на РГЗ адаптація до захворювання має дуже складний перебіг. Втрата жіночності, відсутність віри в одужання, душевний дискомфорт призводять до порушення психоемоційної стабільності.

Поява шкірних метастазів, часто з поширеним ураженням через роки після комбінованого лікування, породжує відчуття безвиході. Такі зміни з'являються у пізні терміни після лікування і у частини хворих становлять поширений процес. Злоякісні пухлини дають метастази у шкіру в 7–54% спостережень [2].

У наш час не існує загальноприйнятої методики лікування таких метастазів. У Донецькому протипухлинному центрі протягом 5 років ведеться пошук нових методів лікування множинних поширених шкірних метастатичних уражень при РГЗ.

У хворих із такими змінами на шкірі вже вичерпані можливості різних агресивних схем поліхемотерапії, які призводять до резистентності метастазів.

Лікування поодиноких внутрішкірних метастазів не становить особливих труднощів. У даному випадку після опромінювання можна використовувати хірургічний метод із подальшими курсами поліхемо- та гормонотерапії. Певного підходу потребують хворі з поширеним множинним метастатичним процесом на шкірі. На сьогодні в літературі немає узагальнюючого матеріалу щодо лікування даної групи хворих.

За множинних метастазів, що займають велику площу шкіри, раніше ми відмовляли у променево-му лікуванні через неминучість перевищення толерантних доз на критичні органи при опромінюванні з прямих полів.

Ми розробили методику лікування даної групи хворих із застосуванням дистанційної гамма-терапії (ДГТ) на фоні радіосенсибілізації з наступним використанням мілтексу. За такою схемою проліковано 24 хворих із продовженням РГЗ T2–4N1–2M0, які раніше отримували комбіноване

лікування. Пацієнти мали множинні метастази і поширену дисимінацію грудною і черевною стінками, що у більшості випадків супроводжувалася місцевим запальним процесом, а інколи розпадом без ознак кровотечі. Всім пацієнтам даної групи було проведено хемотерапевтичне (ХТ) і гормональне (ГТ) лікування. У зв'язку з метастазами у кістки 10 хворих отримували променево-у терапію на осередки ураження.

В результаті проведеного лікування належної регресії шкірних метастазів не відзначено, можливості ХТ даної групи хворих було вичерпано. Єдиним виходом у цій ситуації залишалася паліативна променево-у терапія (ПТ) на шкірні метастази, що проводиться на фоні радіосенсибілізації із наступним застосуванням мілтексу — місцево-діючого протипухлинного препарату.

Передпроменево-у топометрію проводили з використанням рентгенопометричного апарата, інколи — комп'ютерного томографа з ретельним відтворенням вимогового положення пацієнта під час опромінювання. На шкірі хворого позначали центри і межі полів, аби уникнути накладання. Зважаючи на велику площу ураження та зміни контуру тіла, виконували 2 рентгенопометричних дослідження на різних рівнях. На апараті РО-КУС проводили ДГТ — 5 разів на тиждень до СОД 37,5 Гр, що ізоєфективно 40 Гр класичного фракціонування. Кожну фракцію починали з підведення 0,1 Гр, потім після 3-хвилинної перерви — 2,4 Гр.

До появи плануваної системи опромінювання хворих із внутрішкірними метастазами проводили з 2 тангенціальних полів за стандартними методиками. Не завжди вдавалося охопити 80% ізодозою весь осередок ураження. Дозиметричне планування ДГТ нашої групи хворих виконували на системі дозиметричного планування фірми «Nucletron». Для рівномірного охоплення осередковою дозою великої площі викривленої поверхні на невелику глибину доводилося вдаватися до ускладнення методики опромінювання, використовуючи «сектор-у-секторі» з різним внеском від кожного сектора. Ширина полів варіювала у межах 4–6 см, довжина — до 20 см, сектор гойдання — найчастіше менше 70°. Спочатку вибирали оптимальну відстань між центрами 2 зустрічно спрямованих секторів для охоплення центральної частини викривленої поверхні.

Потім, ближче до середньої лінії тіла (А–Р), підлаштовували ще 2 сектори з меншим внеском для того, щоб 80%-на ізодоза повторювала форму опромінюваного патологічного осередку. Найскладнішим було вибрати координати центрів секторів гойдання.

Детальніше стандартизувати дану методику складно. Підхід до кожної хворої був індивідуальним, процес планування і лікування — досить трудомістким. Отриманий ефект оцінювали за 2 тижні. Відзначено позитивну динаміку: резорбцію шкірних метастазів на 50–70%, значне зменшення запального компонента. Згодом місцево застосовували мілтекс. Його наносили на залишкові осередки ураження 1 раз на добу протягом 1-го тижня, а потім — 2 рази. Тривалість курсу 4–6 тижнів.

При контрольному огляді 21 хворої через місяць по завершенні лікування не виявлено видимих метастатичних

---

вузлів шкіри. Лікування мілтексом продовжено 3 хворим.

Таким чином, ця методика дала можливість досягти повної чи часткової регресії поширених множинних шкірних метастазів РГЗ. Отриманий косметичний ефект дав хворим надію на одужання.

### Література

1. Шалимов С.А. *Эпидемиологические аспекты рака в Украине: Тез. докл. II съезда онкологов стран СНГ.* — К., 2000.
2. Возный Э., Мещерякова Н., Буянов С., Паньшин Г. // *Врач.* — 1994. — № 7. — С. 18.

### Ефективність комплексного лікування асцитної форми раку яєчників

### Efficacy of complex treatment for ascitic form of ovarian cancer

В останні роки в літературі простежується тенденція до перегляду поглядів щодо застосування променевої терапії хворим на рак яєчників. Очевидно, це можна пояснити тим, що використання навіть найсучасніших хемотерапевтичних препаратів на певних етапах лікування даної патології перестає задовольняти клініцистів [1, 2].

Променева терапія то застосовувалася, то виключалася з арсеналу лікувальних методів при даній патології. З огляду на те, що майже у 50–70% випадків [3] вона супроводжується накопичуванням асцитної рідини в черевній порожнині, питання про можливість використання променевої терапії у даного контингенту хворих є актуальним [4].

Метою нашої роботи стало вивчення ефективності використання променевої терапії у комплексному лікуванні хворих з асцитною формою раку яєчників.

Післяопераційний курс променевої терапії було проведено 49 пацієнткам віком 12–70 років з такою формою недуги. Контрольну групу склали 73 хворі, що не одержували променевого лікування. Діагноз у всіх хворих гістологічно верифіковано. Хірургічне лікування виконано в різних обсягах — від двосторонньої аднексектомії до екстирпації матки з придатками і резекції великого сальника. Хемотерапію проводили стандартними препаратами у загальноприйнятій дозі як до, так і після операції за схемами CP і CAP.

Променева лікування полягало у використанні дистанційного опромінювання на верхній та нижній поверхні черевної порожнини на апараті РОКУС-М у 12–14-й день після операції на ділянці таза або після 3 курсів хемотерапії. Сумарна доза опромінювання на очаг сягала 45 Гр при ад'ювантному і 60 Гр (локально) — при лікувальному курсі у режимі класичного дробленого фракціонування, на верхній поверх черевної порожнини — 30 і 40 Гр відповідно. Терміни спостереження за хворими склали від 12 до 60,0 місяців (5 років).

Безпосередні результати ефективності застосування променевої терапії представлені у табл. 1.

Таблиця 1 — Безпосередні результати лікування хворих асцитної форми раку яєчників

Зміни стану	Кількість хворих	T1cNXM0	T2cNXM0	T3cNXM0	Т з усього NXM1
Одужання	24	3	4	15	2
Поліпшення	21	-	-	15	6
Стабілізація	1	-	-	-	1
Погіршення	3	-	-	2	1

Як видно з наведених даних, після закінчення променевої терапії у 24 хворих відзначено клінічне одужання, у 21 — поліпшення, у 1 — стабілізацію й у 3 — погіршення стану.

Ефективність лікування залежить від наявності залишкової пухлини після хірургічного втручання. Відсутність резидуальної пухлини відзначено у 15 осіб. Отже, вони одержували ад'ювантний курс променевої терапії. Оцінюючи ефективність такої терапії хворим на асцитну форму раку яєчників, слід зазначити, що вони досить добре переносили опромінювання. Слабо виражені загальні променеві реакції: кволість, запаморочення голови, що спостерігалися у 26,6% (4) випадків після перших сеансів опромінювання, не вимагали перерви у лікуванні у жодному випадку. У 46,7% (7) пацієнток виникли явища ентероколіту й у 33,3% (5) — циститу по досягненні СОД у точках А і В 20–30 Гр. Дані реакції купірувалися консервативними методами і також не потребували перерви у лікуванні. Всі хворі після ад'ювантного курсу променевої терапії виписані з місцевим одужанням.

У 34 пацієнток основної групи до початку променевої терапії після циторедуктивної операції і 3 курсів поліхемотерапії у черевній порожнині пальпувалася залишкова пухлина різних розмірів і локалізацій, переважно в ділянці малого таза, у вигляді пухлинного конгломерату чи інфільтрату. Переносність курсу променевої терапії була такою ж, як у хворих, що одержували ад'ювантний курс. Променеві реакції — ентероколіт — відзначено в 41,2%, цистит — у 29,4% випадків. У даній категорії хворих після проведення променевої терапії одужання в місцевому процесі відзначено тільки у 9 пацієнток (26,5%), поліпшення — у 21 (61,8%), стабілізацію — у 1 (2,9%), погіршення — у 3 (8,8%). Таким чином, клінічну ефективність променевої терапії у хворих основної групи з наявністю залишкової пухлини після хірургічного втручання у вигляді повної або часткової регресії пухлини відзначено у 88,2% випадків.

Оскільки основною причиною летальності при раці яєчників є рецидиви пухлини, саме показники безрецидивної виживаності по-справжньому відбивають ефективність проведеного лікування.

Нами проаналізовано показники безрецидивної виживаності, частоти і термінів виникнення рецидиву у хворих, що одержували променеву терапію, порівняно з аналогічними показниками в контрольній групі.

Зважаючи на те, що відсутність залишкової пухлини після операції є важливим фактором, який впливає на ефективність протипухлинного лікування, у роботі ми умовно розподілили основну і контрольну групи в залежності від наявності даного фактора.

Розглянемо ефективність застосування променевої терапії за відсутності резидуальної пухлини в залежності від ряду клінічних факторів (табл.2).

Застосування ад'ювантного курсу променевої терапії вірогідно збільшувало медіану безрецидивної виживаності у хворих віком до 40 і більше 60 років на 17,5 та 32,0 місяці відповідно (вона досягла 60,0 місяців).

Аналіз показників безрецидивної виживаності хворих на асцитну форму раку яєчників у залежності від стадії захворювання показав, що при T1cNXM0 і T2cNXM0 стадіях ад'ювантна променева терапія не впливала на медіану безрецидивної виживаності, (що складала 60,0 місяців у порівнюваних групах), однак водночас збільшувала

ла середню тривалість безрецидивного періоду при T2cNXM0 на 16,5 місяця ( $p < 0,01$ ).

Безрецидивна виживаність хворих з T1cNXM0 і T2cNXM0 стадіями по роках при застосуванні ад'ювантної променевої терапії залишалася 100% протягом 5 років спостереження, тоді як у контрольній групі при T1cNXM0 вірогідно знижувалося на 20% на 4-му році спостереження, а при T2cNXM0, починаючи з 2-го, — на 27,3%, досягаючи до 5 років різниці в 45,4%.

При T3cNXM0 стадії захворювання найбільш виражена ефективність застосування ад'ювантної променевої терапії. Медіана безрецидивного періоду збільшувалася у 3, а його середня тривалість — у 1,7 разу; різниця у виживаності по роках до 5 років спостереження в групах порівняння досягала 46,4%, складаючи в основній групі  $75,0 \pm 9,92\%$ .

Аналіз показників тривалості періоду ремісії хворих на асцитну форму раку яєчників (табл. 3), яким променеву терапію проводили після циторедуктивної операції, порівняно з контрольною групою хворих показав, що застосування променевої терапії вірогідно збільшувало тривалість періоду ремісії і його медіану у віці до 40 років у 2,1 й 3,2 разу, а більше 60 років — у 2,0 і 6,5 разу відповідно.

Включення променевої терапії у комплексне лікування хворих з T3cNXM0 стадією процесу вірогідно збільшує і медіану періоду ремісії на 5,0 і його тривалість на 9,3 місяця.

Аналіз показує зменшення по роках відсотка хворих з ремісією захворювання в основній групі порівняно із контрольною вже на 1-му році спостереження на 23,4%, що зберігалося протягом 3 років, складаючи до 5 років вивчення  $37,5 \pm 3,6\%$  і  $16,7 \pm 8,8\%$ .

При T будь-якому NXM1 стадії захворювання нами не виявлено вірогідного впливу променевої терапії на досліджувані показники.

Аналіз частоти і термінів появи рецидивів захворювання в основній та контрольній групах показує, що застосування ад'ювантного курсу променевої терапії у оптимально прооперованих хворих (T1cNXM0–T3cNXM0) зменшує частоту виникнення рецидивів у 3,6 разу. Необхідно відзначити, що при T1cNXM0 і T2cNXM0 стадіях процесу у хворих основної групи не виявлено рецидиву захворювання протягом усіх 5 років спостереження.

Таблиця 2 — Показники безрецидивної виживаності хворих на асцитну форму раку яєчників, які отримали ад'ювантний курс променевої терапії

Показник	Кількість хворих (чоловік)			Медіана виживаності (міс.)		Середня тривалість життя (міс.)		Тест Levene
	Абс.	з ПТ	Без ПТ	з ПТ	Без ПТ	з ПТ	Без ПТ	P
	n=38	n=15	n=23					
Вік хворого (р.)								
до 40	8	4	4	60,0	42,5	60,0	41,5	0,0006
41–60	22	9	13	60,0	60,0	50,3	44,8	0,47
> 60	8	2	6	60,0	28,0	60,0	34,7	0,005
Ступінь поширеності ракового процесу (TNM)								
T1cNXM0	8	3	5	60,0	60,0	60,0	56,0	0,44
T2cNXM0	15	4	11	60,0	60,0	60,0	43,5	0,0001
T3cNXM0	15	8	7	60,0	20,0	49,0	28,3	0,0001

У контрольній групі при T1cNXM0 стадії захворювання у 1 хворої на 4-му році спостереження виник рецидив у малому тазі. При T2cNXM0 стадії у 5 з 11 пацієнток (45,5%) ми виявили рецидиви захворювання вже з 2-го року спостереження, причому у 4 з них вони локалізувалися у малому тазі.

При T3cNXM0 стадії захворювання також спостерігається вірогідне зниження даного показника при використанні променевої терапії. Так, у контрольній групі виявлено рецидиви у 5 із 7 хворих (71,4%), тоді як в основній — у 2 з 8 (25%).

Аналізуючи частоту і терміни поновлення захворювання у хворих із залишковою пухлиною після хірургічного втручання ми спостерігали при T3cNXM0 стадії незначне зниження їх у хворих основної групи (83,3% проти 88,5% у контролі). Однак слід підкреслити, що протягом перших 2 років поновлення захворювання в основній групі виявлене у 55,0% хворих проти 88,0% у контрольній.

Таким чином, використання променевої терапії у хворих на асцитну форму раку яєчників після оптимального хірургічного втручання (I–III стадії) сприяє збільшенню показників безрецидивної виживаності і зниженню частоти рецидивування в 3,6 разу. Променева терапія впливає на показники ремісії після циторедуктивних операцій тільки при III стадії захворювання: медіана збільшується на 5,0, а тривалість періоду ремісії — на 9,3 місяця. Застосування променевої терапії при IV стадії асцитної форми раку яєчників після циторедуктивних операцій не показано, тому що не виявлено її впливу на досліджувані показники виживаності.

## Література

1. Винокуров В.Л. // *Практ. онкол.* — 2000. — № 4. — С. 38–41.
2. Dembo A. J. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1992. — Vol. 22. — P. 835–845.
3. Антошечкина Е.Т. *Злокачественные опухоли яичников у молодых: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.* — М., 1986. — 38 с.
4. Сухіна О.М., Кругова І.М., Шустов І.Б., Єфимова Г.С. // *УРЖ.* — 1998. — Т. VI, вип. 2. — С. 163–165.

Таблиця 3 — Показники тривалості періоду ремісії у хворих на асцитну форму раку яєчників після циторедуктивних операцій

Показник	Кількість хворих (чоловік)			Медіана виживаності (міс.)		Середня тривалість життя (міс.)		Тест Levene
	абс.	з ПТ	без ПТ	з ПТ	без ПТ	з ПТ	без ПТ	P
	n=38	n=15	n=23					
Вік хворих (р.)								
до 40	16	4	12	34,0	10,5	33,5	15,8	0,0003
41-60	40	19	21	8,0	7,0	14,8	11,8	0,22
> 60	28	11	17	26,0	4,0	29,5	14,4	0,02
Ступінь поширеності ракового процесу (TNM)								
T3cN3M0	50	24	26	12,5	7,5	24,8	15,5	0,049
T3cN3M1	34	10	24	6,0	6,5	14,6	11,7	0,29

І.Ю. Лялька, Л.Т. Хруленко, Г.Л. Гореліна  
І.П. Отрощенко  
Інститут онкології АМНУ (Київ)

**Оптимізація променевої терапії  
поширених форм колоректального раку  
на фоні радіомодифікації**  
**Optimizing radiotherapy  
for disseminated forms of colorectal  
cancer against a background  
of radiomodification**

При поширених формах колоректального раку перевага віддається комбінованому лікуванню. У випадках наявності протипоказань до оперативного втручання, неможливості його виконання у радикальному обсязі, відмові пацієнта від операції методом вибору є променева терапія.

Злоякісні новоутворення прямої кишки належать до відносно радіорезистентних пухлин, тому для досягнення терапевтичного ефекту необхідні високі осередкові дози, підведення яких обмежує толерантність довколишніх неушкоджених тканин. Застосування поєднаної променевої терапії (ППТ) розширює терапевтичні можливості деструктивного впливу на пухлину. Проте суто променева терапія не призводить до тривалої ремісії. Радіобіологічні дослідження в експерименті та розвиток клінічної радіобіології створили передумови для вдосконалення променевого лікування. Пошук засобів підвищення радіочутливості пухлинних клітин та, відповідно, ефективності лікування є надзвичайно актуальним.

Метою наших досліджень стало вдосконалення поєднаної променевої терапії, розробка оптимальних співвідношень дистанційного опромінювання та брахітерапії з використанням 5-ФУ як синхронізатора клітинного циклу.

Співробітниками відділень абдомінальної онкології та променевої терапії розроблено і впроваджено методику неоад'ювантної ППТ колоректального раку.

Проведено комбіноване лікування 25 хворим на рак прямої кишки з використанням доопераційного опромінювання. Дослідження післяопераційного матеріалу показало, що у препаратах переважали дегенеративні зміни, крововиливи, стази, набряки, плазморагії, відмічалась поява «променевих велетнів», які, як відомо, затримують подальше клонування пухлинних клітин. Вивчення лікувального патоморфозу видалених пухлин у хворих, яким проводили передопераційну ППТ, виявило, що об'ємна частка життєздатної паренхіми становила 30,3%, а у пацієнтів, яким проводили виключно хірургічне лікування — 64,5%.

Це дало можливість розробити методику ППТ з використанням радіомодифікаційного ефекту 5-фторурацилу як альтернативного засобу лікування поширених форм колоректального раку.

Лікування проводилось у два етапи. На першому — дистанційне опромінювання малого таза на установці РОКУС, разова осередкова доза (РОД) 2 Гр 5 разів на тиждень до сумарної осередкової дози (СОД) 30 Гр за 15 фракцій. Перед кожним сеансом променевої терапії хворим вводили внутрішньо болюсно 5-ФУ у дозі 250 мг (3,75 г на курс).

На другому етапі лікування (після 2–3-тижневої перерви) — дистанційну променеву терапію (ДПТ) поєднували з брахітерапією; ДПТ здійсню-

вали у рухомому режимі, РОД 2—2,5 Гр 5 разів на тиждень до СОД 45—50 Гр. Контактну променеву терапію проводили на апараті АГАТ-ВУ в діапазоні середньої потужності, РОД становила 5 Гр на відстані 0,5 см від поверхні слизової оболонки кишки 1 раз на тиждень за 3–4 фракції, СОД — 15–20 Гр.

Поєднану променеву терапію на фоні 5-ФУ проведено 25 особам у віці 49–72 роки, хворим на рак прямої кишки нижньоампулярного відділу III стадії поширеності.

Усі пацієнти задовільно перенесли лікування. Променеві реакції, які перевищували 1–2-й ступінь токсичності за критеріями загальної токсичності Національного Інституту Раку (США), не спостерігалися. Майже половина хворих скаржилася на нудоту протягом першого етапу опромінювання, але лише 5 з них було необхідне призначення антиміметиків. Прояви променевого ректиту виявлено у 8 осіб. Клінічні дані, що свідчать про регресію пухлини (полегшення дефекації, зникнення больового синдрому), з'явилися у всіх пацієнтів вже наприкінці першого етапу лікування.

Ефективність запропонованого методу оцінювали за даними безпосередніх результатів, тобто за ступенем регресії пухлини по закінченні лікування, який визначали за допомогою клінічних та ендоскопічних досліджень. У досліджуваній групі хворих часткова регресія пухлини спостерігалась у 16; повна — у 7; стабілізація процесу — у 2 чоловік.

При терміні спостереження від 6 до 36 місяців без ознак рецидиву та прогресування захворювання живуть 19 пацієнтів.

Отримані результати свідчать про те, що поєднана променева терапія на фоні радіосенсибілізації може розглядатися як самостійний спосіб лікування поширених форм колоректального раку.

Використання хемопрепарату не приводить до вірогідного підвищення кількості та вираженості променевих реакцій.

В.А.Матвєєва, Т.Н.Хмельницька, Ф.Й.Кулікова  
Обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечнікова  
(Дніпропетровськ)

### Особливості променевого лікування сирингомієлії Peculiarities of radiotherapy for syringomyelia

Нині існує багато різноманітних методів лікування сирингомієлії, що зумовлено як остаточно не визначеною етіологією захворювання, так і великою різноманітністю патогенетичних механізмів, що формують його клінічну картину [1–4].

Застосування рентгенотерапії, запропонованої в 1905 р., певною мірою полегшувало стан хворих із сирингомієлією, проте через півроку–рік більшість параметрів гомеостазу, біоелектричної активності мозку, імунологічних показників поверталась до початкового стану, а через 1–2 роки після лікування нерідко наставало погіршення. Крім того, ікст-терапія супроводжувалась побічною дією та різноманітними ускладненнями. Радіонуклідна терапія із застосуванням  $^{131}\text{I}$ , запропонована понад 30 років тому, виявилась значно кращим та надійнішим променевим методом відносно сирингомієлії порівняно з ікст-терапією.

Йод, який є бета- й гамма-випромінювачем із періодом напіврозпаду 8,05 доби, за хемічними властивостями відповідає стабільному йоду і бере участь у процесі метаболізму. Ефективність  $^{131}\text{I}$  спочатку пов'язували з його здатністю накопичуватися в уражених сегментах спинного мозку з руйнуванням новоутвореної гліозної тканини, проте подальші дослідження довели відносно невелику значущість зазначеного механізму. Вважається, що як і всі радіонукліди,  $^{131}\text{I}$  опромінює величезну рецепторну ділянку всього організму і це спричиняє полісистемну реакцію та впливає на патологічні процеси через механізми нейрогуморальної регуляції [1, 3–5].

Лікування  $^{131}\text{I}$  проведено 38 хворим із сирингомієлією віком 28–59 років (23 чоловіки, 15 жінок). Усі пацієнти одержали повне загальне клініко-неврологічне обстеження. При розподілі хворих за класифікацією сирингомієлії Н.А. Борисової та співавт. (1989) у нашому дослідженні незначно переважала задньорогова та вегетативно-трофічна форми (відповідно 14 і 12 спостережень), шийно-грудна локалізація (32), легкий та середній ступінь тяжкості (30). За типом перебігу захворювання пацієнти були розподілені таким чином: непрогресивний — 10, повільно прогресуючий — 22, швидко прогресуючий — 6.

Застосовували таку методику. Після дослідження функції щитоподібної залози всім хворим виконували її попередню блокаду — протягом 3 діб тричі на день після їжі прийом препаратів стабільного йоду (по 4–5 крапель розчину Люголя або 3% йодистого калію). Препарат  $^{131}\text{I}$  призначали *per os* через 2 год після сніданку в розчині, разові лікувальні активності становили 1,85–2,96 МБк. На курс сумарна активність  $^{131}\text{I}$  становила 11,1–18,5 МБк. За загальноприйнятою схемою лікування проводили 22 хворим 1 раз у 3 дні, 16 — прискореним курсом тричі на тиждень.

Променева терапія становила складову частину комплексного лікування відповідно до тяжкості та перебігу захворювання із застосуванням вітамінів групи В, антихолінестеразних препаратів, адаптогенів, препаратів для полі-

іпшення мікроциркуляції та ін.

Встановлено, що терапевтичний ефект у третини пацієнтів відзначений вже після перших 2 прийомів препарату, у решти — починаючи з середини курсу. Він полягав, насамперед, у поліпшенні загального стану, сну, апетиту, зменшенні больового синдрому. У 22 (58%) біль зник майже повністю, у 13 (34,2%) — частково та у 3 (7,8%) залишився без змін.

Значно зменшувались у переважній більшості обстежених прояви парестезій та відбувалось відновлення спочатку больової, трохи пізніше — температурної чутливості. Наприкінці курсу лікування зменшення розмірів зони гіпестезії становило до 5–6 сегментів, проте повної ліквідації порушень чутливості не відзначено в жодному випадку.

Трофічні порушення істотно зменшились у 30 (79%) пацієнтів, рухові — у 16 (42%).

Клінічний ефект був підтверджений позитивною динамікою об'єктивних показників за допомогою хронаксиметрії (сенсорної та моторної), альгезиметрії, реовазографії та термографії за загальноприйнятими методиками. Так, на початку лікування за даними сенсорної хронаксиметрії було зареєстровано зниження збудливості у чоловіків до  $2,85 \pm 0,15\text{В}$ , у жінок —  $3,10 \pm 0,21$  (при нормі близько 10В), наприкінці лікування зміни становили близько 40%. Зросли сила та обсяг рухів — у чоловіків на 20%, у жінок — на 18%. Показники реовазографії та термографії виявили тенденцію до нормалізації судинного тонуусу та термотопографії кінцівок (зокрема, зниження поздовжнього Т-градієнта верхніх кінцівок на  $2,4 \pm 0,2^\circ\text{C}$  порівняно з початком лікування).

Ускладнень або побічних явищ при застосуванні  $^{131}\text{I}$  виявлено не було. Прискорений курс введення препарату не супроводжувався жодними негативними змінами стану пацієнтів. Зменшення чутливих розладів та больового синдрому відбувалось швидше, ніж при стандартному курсі (відповідно строкам введення препарату), рухові порушення зменшувались повільніше та меншою мірою — подібно до стандартного курсу.

Багаторічні спостереження показали стійкий ефект радіонуклідної терапії радіоактивним йодом — час ремісії становив у середньому 14–18 місяців (від 10 місяців до 3 років), статистично вірогідних відмінностей щодо строків між ремісіями після стандартного та прискореного курсів не відзначено.

Відносно форм та особливостей перебігу сирингомієлії слід підкреслити значно кращий терапевтичний ефект у хворих із задньороговою та мішаною формами за невеликої давнини захворювання та в осіб молодшого віку. Відновлення функцій при першому курсі було виражено більше, ніж при наступних, що проводились через 1–1,5 року для закріплення терапевтичного ефекту.

Терапія радіоактивним йодом є одним із ефективних засобів лікування сирингомієлії, який дає стійкі клінічні результати і має бути застосованим як можна раніше. Прискорений курс введення препарату (тричі на тиждень при стандартних разовій та сумарній дозі) не викликає негативних змін стану хворого, супроводжується відповідним швидшим зменшенням чутливих порушень та больового синдрому і може бути рекомендованим за умови немож-

---

вості витримати терміни стандартного курсу. Для рекомендації прискореного курсу як основного необхідні подальші спостереження для накопичення даних.

### Література

1. Борисова Н.А., Валикова И.В., Кучаева Г.А. Сирингомиелия. — М.: Медицина, 1989. — 160 с.
2. Розенфельд Л.Г., Дзяк Л.А., Кулікова Ф.Й. та ін. // УРЖ. — 1998. — № 2. — С. 119–122.
3. Хмельницкая Т.Н. Сирингомиелия: аспекты патогенеза и лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1984. — 23 с.
4. Barnett H., Foster J.B., Hudson P. Syringomyelia. — London: W.B. Saunders, 1973. — С. 302–313.
5. Шишкина В.В., Чеботарева Э.Д., Мечев Д.С. Лечебное применение открытых радионуклидов. — К.: Здоров'я, 1988. — 134 с.

Д.С. Мечев, В.А. Романенко, М.М. Фірсова Н.І. Полякова, Д.А. Лазар, Н.П. Бичкова М.В. Крушинський  
 Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (Київ)  
 Київська міська онкологічна лікарня (Київ)  
 ОАО «Фармак» (Київ)

### Моніторинг променевого лікування раку щитоподібної залози

#### Monitoring radiotherapy for thyroid cancer

Рак щитоподібної залози (РЩЗ) належить до групи пухлин, захворюваність на які постійно зростає. Водночас спостерігається тенденція до омолодження, тобто розвитку захворювання в осіб молодого віку та дітей. Згідно з Українським національним канцер-реєстром [1], у 1998 р. було зафіксовано 3120 нових випадків РЩЗ (780 чоловіків, 2340 жінок). Ця патологія викликає особливу зацікавленість у зв'язку з аварією на ЧАЕС та встановленим впливом радіаційного фактора.

Лікування РЩЗ включає хірургічний, променевиї (радіо- та радіойодотерапія), цитостатичний та гормональний методи (L-тироксин, тироїдин, тирокамб та ін.). Перебіг захворювання, особливості лікування та прогноз значною мірою залежать від морфологічної структури пухлини.

Із зазначених вище способів лікування РЩЗ тільки хірургічне і гормональне призначаються майже всім хворим. Насамперед застосовують хірургічне — тотальну тироїдектомію, у разі необхідності — з футлярно-фасціальною лімфаденектомією або операцією Крайла [2].

У випадках високо- та помірнодиференційованих РЩЗ (приблизно 85% пацієнтів) після тироїдектомії застосовують радіойодотерапію (як правило, декілька курсів), а низькодиференційованих (10–15%) — променевиї терапію.

Хемотерапія РЩЗ малоефективна, оскільки згідно з даними ВООЗ [3] щитоподібна залоза (ЩЗ) віднесена до III категорії резистентності до цитостатиків.

Метою даної роботи є аналіз ефективності радіойодотерапії високодиференційованих та променевиї терапії низькодиференційованих форм РЩЗ на підставі 10-річного досвіду лікування таких пацієнтів у відділенні радіонуклідної терапії Київської міської клінічної лікарні.

Результати лікування були проаналізовані у 743 осіб: 681 з високо- та помірнодиференційованими формами РЩЗ (фолікулярний, папілярний, медулярний) і 62 — з низькодиференційованими.

Хворі з високодиференційованими та медулярними формами раку були розподілені на такі групи згідно зі стадією захворювання: I група — T1N0M0 (44), II — T2-4N0M0 (500), III — T1-4N1M0 (101), IV — T1-4N0M0M1 (7), V — T1-4N1M1 (29).

Усім пацієнтам через 3–5 тижнів після тироїдектомії проводили 2–10 курсів радіойодотерапії (сумарно від 4000–5000 до 25000 МБк, залежно від стадії процесу та площі залишкової тканини ЩЗ). Ефективність курсу оцінювали за даними:

діагностичної тиросцинтиграфії (виявлення метастазів у регіонарні лімфовузли, легені, а також з'ясування площі залишкової тканини ЩЗ);

функціонального стану органа, дослідженого на підставі відсотка накопичення <sup>131</sup>I функціонуючою залишковою тканиною (призначення відповідних лікувальних активностей РФП);

радіоімунного аналізу гормонів ЩЗ трийодтироніну (Т<sub>3</sub>) і тироксину (Т<sub>4</sub>) та гормону гіпофіза — тиротропіну (ТТГ), проведеного для своєчасного визначення рецидивів захворювання та дозувань гормональних препаратів (використовували РІА-набори виробництва фірми «Імунотех», Чехія).

Серед пацієнтів із низькодиференційованими формами РЩЗ спостерігався такий кількісний розподіл по стадіях: II стадія — 21, III стадія — 37, IV стадія — 4. Хворих із низькодиференційованими формами РЩЗ після операції лікували за допомогою дистанційної променевиї терапії на апаратах АГАТО-Р1, РОКУС-М. Опромінювали ложе пухлини, всі лімфатичні вузли шиї та верхнього середостіння за винятком підщелепних та підборідних. Разова осередкова доза становила 2 Гр, сумарна — 40–45 Гр.

Узагальнені результати лікування <sup>131</sup>I хворих на високо- та помірнодиференційовані форми РЩЗ представлені в таблиці.

Як можна побачити з таблиці, для 44 достатньо було одного курсу <sup>131</sup>I, у більшості терапевтичний ефект був досягнутий за 2–3, а 4 курси і більше отримали 62 хворих (36 — зі стадіями T1–4N0M1, T1–4N1M1 та 26 — із стадією T1–4N1M0).

Серед пацієнтів із T1–4N1M1 (29) 26 було проведено 8 курсів <sup>131</sup>I-терапії, 3 — 9–14 курсів (1 хворому — 9 курсів, сумарно 34000 МБк, 1 — 11 (42000 МБк), 1 — 14 (56000 МБк). Такі активності були отримані відповідно протягом 4, 6 та 7 років. Будь-яких ускладнень під час проведення лікування та у віддалений період не відзначено.

Усім хворим, госпіталізованим у відділення відкритих ізотопів КМОЛ, проводили скінтиграфію, яка у 100% підтверджувала наявність залишкової тканини ЩЗ.

Після <sup>131</sup>I-терапії обов'язково проводили супресивну гормонотерапію L-тироксином у первинних дозах 50–100 мкг під контролем рівнів Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>, ТТГ.

Адекватність призначення контролювали за рівнями Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>, ТТГ у крові на початку дослідження (на фоні відміни можливого попереднього гормонального лікування) та після 1–2-місячного курсу L-тироксину.

Хворі з залишковою тканиною до початку радіойодо- та гормональної терапії мали такі показники радіоімунологічного обстеження: Т<sub>3</sub> — у межах норми, Т<sub>4</sub> — різке зниження, ТТГ — різке підвищення.

Результати лікування <sup>131</sup>I хворих на високо- та помірнодиференційовані форми РЩЗ

Група	Стадія процесу	Кількість		Сумарна активність (МБк)	П'ятирічний показник виживання (%)
		хворих	курсів лікування		
I	T1N0M0	44	1	2500–4000	100
II	T2–4N0M0	500	2–3	4800–6500	100
III	T1–4N1M0	101	3–4	7200–10000	100
IV	T1–4N0M1	7	4–7	10000–25000	100
V	T1–4N1M1	29	8–14	28000–56000	93,2

Успішно проведене лікування (хірургічне і радіоїодотерапія з наступним призначенням гормонів) приводить до нормалізації показників: рівень ТТГ у крові не повинен перевищувати 3–5 МОД/л,  $T_3$  — 2–3 нмоль/л,  $T_4$  — 140 нмоль/л. Залишкова тканина ЩЗ при сцинтиграфії не визначається.

Серед 681 випадку лікування (1990–2000 рр.) папілярних, фолікулярних та медулярних форм РЩЗ на сьогодні з різних причин (зміна адреси, виїзд за кордон), на жаль, не маємо інформації про долю 82 осіб, які отримували  $^{131}I$ . Достовірно відомо про 599 пацієнтів, серед яких рецидиви захворювання відзначені у 10 випадках (1,7%) після проведеної радіоїодотерапії у період від 6 міс. до 3 р. Летальні випадки зафіксовані у хворих із стадією T1–4N1M1 (2 з 29), що становить 6,8% від загальної кількості спостережуваних із РЩЗ.

Аналіз результатів свідчить, що прогноз за умов адекватного вибору схем лікування високодиференційованих форм РЩЗ досить сприятливий: 5-річний показник виживання становить 93,2–100% (залежно від стадії захворювання).

Ефективність дистанційної променевої терапії низькодиференційованих форм РЩЗ, за нашими даними, значно нижча порівняно з радіоїодотерапією диференційованих форм. Так, 5-річний показник виживання після комбінованого лікування II–III ст. РЩЗ не перевищував 24%, а IV ст. — 7%.

Результати наших досліджень, які збігаються з даними, наведеними в деяких роботах [4,5], дозволяють запропонувати таку послідовність лікування папілярних, фолікулярних та медулярних форм РЩЗ:

**I етап.** Тотальна тироїдектомія.

**II етап.** Через 4–5 тижнів після операції проводять визначення йодонакопичувальної активності залишкової тироїдної тканини (120–250 кБк  $^{131}I$ , через 24 та 48 год. визначають відсоток накопичення РФП у ділянці ЩЗ). Якщо через 24–48 год поглинання  $^{131}I$  у ділянці ЩЗ перевищує 20%, потрібна консультація хірурга щодо повторного хірургічного втручання.

**III етап.** У всіх інших випадках необхідна повна супресія залишкової тканини залози. Починати її слід з радіоїодотерапії через 5–6 тижнів після операції. Йодопоглинальна функція залишкової тканини в межах 10–20% потребує введення 40–50 МБк  $^{131}I$  на 1 кг маси тіла пацієнта, 5–10% — 30–35 МБк/кг, до 5% — 20–25 МБк/кг (відповідно приблизно 4000, 3000, 2000 МБк). Крім цього, в цей час проводять перший радіоімунологічний аналіз на визначення рівня  $T_3$ ,  $T_4$ , ТТГ.

**IV етап.** На 5–8-й день після прийому  $^{131}I$  виконують сцинтиграфію всього тіла; в результаті можуть бути виявлені залишки тироїдної тканини (визначається її площа), а також метастази в лімфовузлах, легені, скелет.

**V етап.** Через 15–20 днів хворих виписують зі спеціалізованої лікарні з одним із двох варіантів висновків:

1) відсутність залишкової тканини ЩЗ — рекомендують радіоімунологічне дослідження через 6–8 тижнів, а через 4–6 міс. — контрольну сцинтиграфію;

2) наявність залишкової тканини ЩЗ — призначають наступний курс  $^{131}I$  через 3–4 міс. та радіоімунологічне дослідження, сцинтиграфію й визначення йодонакопичувальної функції ЩЗ.

**VI етап.** Як у випадках V.1 та V.2, хворим після закінчення радіоїодотерапії призначають супресивну гормонотерапію. Введення гормонів пригнічує продукцію тиротропного гормону гіпофіза, що має лікувальний ефект. Починають із призначення 50 мкг левотироксину; через 4–5 тижнів коригують дозу в напрямку збільшення до 100–150 мкг, зважаючи на те, щоб рівні ТТГ та  $T_3$  не перевищували норму (відповідно 2–5 МОД/л та 1,2–2,8 нмоль/л), рівні  $T_4$  можуть бути вищими за норму. Перевищення необхідної терапевтичної дози гормонів може бути своєчасно виявлено за визначенням  $T_3$ .

Як правило, після успішного лікування (тироїдектомія та  $^{131}I$ -терапія) рівні ТТГ зменшуються,  $T_4$  — збільшуються,  $T_3$  — не змінюються.

**VII етап.** За 3–4 тижні перед черговим курсом  $^{131}I$  припиняють гормональну терапію, а відразу після виписки хворого зі спеціалізованого відділення її знову продовжують. Кількість курсів радіоїодотерапії з наступною гормонотерапією призначають залежно від даних сцинтиграфії (площа залишкової тканини), йодопоглинальної функції залишкової тканини, радіоімунологічного статусу хворого.

Наш досвід супресивного гормонального лікування свідчить, що L-тироксин українського виробництва (ВАТ «Фармак») не поступається препарату «Берлін-Хемі» й може його замінити.

Відносно низькодиференційованих форм РЩЗ слід зазначити, що радіотерапія залишається методом вибору після тотальної тироїдектомії, але її ефективність на сьогодні ще недостатня. В цьому плані, за даними літератури, привертає увагу методичний підхід із використанням радіоїодотерапії, що потребує подальшого дослідження.

Тироїдектомія та  $^{131}I$ -терапія з подальшою супресивною гормонотерапією є найефективнішою схемою лікування високодиференційованих форм РЩЗ (5-річні показники виживання 93–100%).

Контроль ефективності цієї схеми включає сцинтиграфію щитоподібної залози, визначення йодопоглинальної функції залишкової тканини та радіоімунологічний аналіз показників гормонів ЩЗ та гіпофіза.

Супресивна гормонотерапія посідає значне місце у схемі лікування хворих на РЩЗ, тому що прийом цих препаратів під радіоімунологічним контролем триває усе життя.

П'ятирічні показники виживання при низькодиференційованих формах РЩЗ після тироїдектомії та радіотерапії (до 24%) свідчать про необхідність продовження пошуку нових методів лікування таких пацієнтів.

## Література

1. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України 1988 року.* — К., 2000.
2. *Онкологія / За ред. Б.Т. Білинського.* — Медицина світу, 1998.
3. *Консультативное совещание ВОЗ. Основные лекарственные средства для химиотерапии рака // Бюлетень ВОЗ.* — 1994. — Т. 2, № 5. — С. 3–10.
4. *Е.П. Демидчик, Л.Ф.Цыб, Е.Ф.Лушиков. Рак щитовидной железы у детей.* — М.: Медицина, 1996.
5. *F.Pacini, M.Schlumberger. Thyroid tumors.* — Nucleon, 1999. — 305 p.

І.Г. Образцов, Т.Л. Бердова

Т.М. Решетникова

Дніпропетровський обласний клінічний  
онкологічний диспансер (Дніпропетровськ)

### **Застосування внутріпорожнинного опроміювання для підвищення ефективності променевого лікування злоякісних пухлин голови і шиї**

### **Application of intracavitary irradiation to improvement of radiotherapy efficacy in malignant tumors of the head and neck**

Променева терапія — традиційний метод лікування злоякісних пухлин порожнини носа та його придаткових пазух, а також раку орофарингеальної зони [1, 2]. На жаль, у багатьох клініках у понад 50% пацієнтів її використовують як самостійний метод лікування, незважаючи на розвиток нових підходів до комплексної терапії злоякісних новоутворень голови і шиї [3–5]. Високий відсоток задованих раків даної локалізації і низька ефективність застосування самої тільки дистанційної променевої терапії у 65–70% випадків призводять до летального кінця протягом одного року. Посилення канцерогенної дії променевого лікування злоякісних пухлин голови і шиї досягають застосуванням поєднаної променевої терапії (ППТ) [6, 7].

Для досягнення максимального клінічного ефекту променевого лікування місцево-поширеного раку придаткових пазух, порожнини носа, орофарингеальної зони ми використовуємо поєднання дистанційної гамма-терапії (ДГТ) і внутріпорожнинного опроміювання (ВПО), яке виконує роль додаткового впливу на первинний осередок і проводиться після підведення ДГТ у СОД 40 Гр у режимі традиційного чи динамічного мультифракціонування [8, 9]. За 2 тижні по завершенні ДГТ ми оцінюємо її ефективність і приймаємо рішення щодо тактики подальшого лікування [10]:

1. Продовження ДГТ до лікувальної дози за високої (понад 50% регресії) радіочутливості пухлини.

2. Хірургічне лікування за умови операбельності новоутворення і його регресії не менше 50%.

3. Поєднано-променева терапія (ДГТ+ВПО): при частковій резорбції (менше 50%) неоперабельної первинної пухлини і продовженні росту пухлини після проведеного раніше комплексного чи комбінованого лікування; при рецидивних пухлинах.

Внутріпорожнинне опроміювання дає можливість досягти високих доз у обмеженому об'ємі при мінімальному навантаженні на критичні органи. Локального підвищення дози, підведеної до найрезистентнішої до опромінення частини пухлини без ушкодження здорових навколишніх тканин, досягають застосуванням поєднано-променевої терапії.

**Методика ППТ.** Зовнішнє опроміювання проводять тричі на тиждень по 2 Гр до СОД 12–16 Гр, а контактну терапію — двічі на тиждень до СОД 24–30 Гр. Внутріпорожнинне опроміювання здійснюють на апараті АГАТ-ВУ після топографічної підготовки та уточнення меж локалізації і поширеності пухлинного процесу. Таке опромію-

вання проводять після премедикації і аплікаційної анестезії слизових оболонок порожнини рота, носа, придаткових пазух, глотки. Для лікування використовують ендостати різних форм і розмірів у залежності від локалізації та поширеності первинної пухлини і цілей проведення ВПО. Обов'язковою умовою останнього є надійна фіксація ендостата у порожнині опроміювання та голови хворого у певному нерухомому положенні, а також шлангів апарата АГАТ-ВУ. У разі виконання цих умов досягається адекватне підведення джерел випромінювання до пухлини, зниження ушкоджуючої дії на навколишні тканини та досягнення максимального лікувального ефекту контактної променевої терапії.

У нашій клініці за 1998–2000 рр. ППТ із застосуванням ВПО було проведено 38 хворим із місцево-поширеними злоякісними пухлинами дна порожнини рота, язика, порожнини носа, придаткових пазух, носоглотки. Також проведено ППТ 16 первинним хворим (42,1%) та 12 пацієнтам (31,6%) з триваючим зростанням пухлини після проведеного протягом року комплексного лікування, а також 10 — з рецидивом злоякісних новоутворень голови і шиї (26,3%). Безпосереднього ефекту ППТ — повного регресу (ПР) чи часткового регресу (ЧР) пухлини досягнуто у 77,4% первинних хворих, у 36,7% — при продовженні пухлинного процесу і у 59,3% — при лікуванні рецидивних пухлин (табл. 1).

Таблиця 1 — Безпосередні результати ППТ

Група хворих	Повний + частковий регрес (ПР+ЧР) (%)	Стабілізація + прогрес. процесу (%)
Первинні	77,4	22,6
Продовж. зрост.	56,7	43,3
Рецидивні	59,3	40,7

Такі результати ППТ відбивають максимальну ефективність ВПО у групі первинних хворих порівняно з тими, що лікувалися раніше. Інтерес викликає високий відсоток ПР і ЧР при лікуванні рецидивів пухлин порівняно з ефективністю ВПО у хворих із триваючим зростанням злоякісних новоутворень.

Місцеві променеві реакції після застосування ППТ виявлялися у хворих на 3–7 діб раніше, а ступінь їх вираженості практично не відрізнявся від такого при застосуванні самої тільки ДГТ. Для порівняння ми проаналізували безпосередні результати лікування в аналогічних групах із застосуванням тільки ДГТ. Порівняльну характеристику ефективності ППТ і ДГТ при лікуванні злоякісних пухлин голови і шиї наведено у табл. 2.

Таблиця 2 — Порівняльна характеристика  
ефективності ППТ і ДГТ

Група хворих	ППТ (ПР+ЧР) (%)	ДГТ (ПР+ЧР) (%)
Первинні	77,4	72,8
Продовж. зрост.	56,7	51,6
Рецидивні	59,3	50,8

Максимальна ефективність ППТ порівняно з ДГТ була у групі рецидивних пухлин (на 8,5% вище ПР і ЧР). Очевидно, що підвищення ефек-

---

тивності променевого лікування злоякісних новоутворень голови і шиї в середньому на 6,1 % є наслідком застосування ППТ.

Таким чином, поєднана променева терапія розширює можливості променевого лікування злоякісних пухлин голови і шиї та підвищує його ефективність.

### Література

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. — М., 1997. — 210 с.
2. Weissler M.C., Melin S., Sailer S.L. et al. // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1992. — Vol. 118, № 8. — P. 806–810.
3. Голдобенко Г.В., Канаев С.В. // Вопр. онкол. — 1997. — № 5. — С. 481–487.
4. Качмар Т.Б. // УРЖ. — 1999. — Т. VII, вип. 4. — С. 388–392.
5. Харченко В.П., Возный Э.К., Воробьев Ю.И., Бяхов М.Ю., Добровольская Н.Ю. // Вопр. онкол. — 1999, № 2. — С. 172–175.
6. Воробьев Ю.И. // Мед. радиол. — 1986. — № 9. — С. 61–65.
7. Замятин О.А., Вахрамова М.П., Разоренова Е.В. // Вопр. онкол. — 1995. — Т. 41, № 2. — С. 112–114.
8. Nquyen T., Demange L., Froissart D. et al. // Cancer (Philad.). — 1985. — Vol. 56. — P. 16–19.
9. Wang C.C., Blitzer P.H., Suit H. // Ibid. — Vol. 55. — P. 2100–2104.
10. Андреев В.Г., Мардынский Ю.С. Лучевое и комбинированное лечение рака гортани. — М.: Медицина, 1998. — 116 с.

Е.В. Олійник, Р.В. Сенютович  
Буковинська державна медична академія (Чернівці)

### Результати лікування раку шлунка за протоколом комплексної хемопроменевої терапії вузькими полями

### Results of gastric cancer treatment according to chemoradiotherapy protocol with narrow fields

Незважаючи на повідомлення про збільшення резектабельності і 5-річного виживання хворих на рак шлунка (РШ), які одержували різні варіанти опромінювання, цей спосіб лікування використовують лише в окремих клініках [1, 2].

Розроблений нами протокол комплексного лікування враховує і передбачає диференційоване застосування як доопераційної, так і післяопераційної променевої терапії (ПТ) з одночасним проведенням інтенсивного реабілітаційного лікування, в тому числі з фітотерапією.

Вивчено історії хвороб 64 хворих на РШ, пролікованих протягом 1995–2000 рр. за новим протоколом. Всі були радикально оперовані (гастректомія чи субтотальна резекція шлунка) і одержували неоад'ювантну (при I–II стадіях) чи ад'ювантну хемопроменеву терапію (при III–IV ст., низькодиференційованих раках) при неможливості проведення доопераційної хемопроменевої терапії.

Опромінювання проводили вузькими полями, які захоплювали шлунок і 2 см тканин поза його межамі, на апараті РОКУС-1. Поля розмічали в положенні пацієнта лежачи після одержання контрастної суміші та з накладеною на живіт координатною сіткою. В дослідній групі доопераційна ПТ виконана 33 — великими фракціями, сумарна осередкова доза (СОД) 20 Гр за 4–5 днів, 11 — середніми фракціями (СОД 40–45 Гр). При великофракційному опромінюванні разова доза (РД) складала 5 Гр, СОД за 4–5 днів — 20–25 Гр, при середньофракційному — РД 2 Гр щодня, СОД 40–45 Гр. Опромінення поєднували з введенням 5-фторурацилу (5-ФУ).

Планування полів виконували під час операції, застосовуючи спеціальні мітки. Для цього звичайні танталові скобки згинали у вигляді кілець і 4–5 таких кілець нанизували на голку; хірург пришивав їх до тканин по периметру зони опромінення в 4 точках: верхній, нижній, правий та лівий. Одне кільце виявити рентгенографічно після операції важко.

В контрольну групу включено 139 хворих на РШ, оперованих у 1995–2000 рр., які не одержували ПТ.

Оцінка результатів лікування проведена за загальноклінічними та загальноприйнятими лабораторними й інструментальними методиками. Для вивчення результатів доопераційної ПТ використана комп'ютерна томографія.

Доопераційне опромінювання здійснено 44 пацієнтам із РШ, 20 — післяопераційне.

В табл. 1 представлені характеристики ракового процесу в контрольній (без опромінювання) і дослідній (до- і післяопераційне опромінювання) групах хворих.

Результати виживання хворих контрольної (без проведення ПТ) і дослідної (пацієнти отримували

ПТ) груп показані у табл. 2.

Таблиця 2 — Результати виживання хворих контрольної і дослідної груп хворих

Показник	Група хворих	
	контрольна, n (%)	дослідна, n (%)
<b>Локалізація процесу:</b>		
кардія	11 (7,9)	11 (17,2)
субкардія	1 (0,7)	1 (1,6)
верхня третина тіла	6 (4,3)	-
тіло шлунка	35 (25,2)	18 (28,1)
нижня третина тіла	12 (8,6)	3 (4,7)
мала кривизна	5 (3,6)	2 (3,1)
пілороантральний відділ	58 (41,8)	25 (39,0)
тотальне ураження	9 (6,5)	3 (4,7)
курка шлунка	2 (1,4)	1 (1,6)
<b>Стать:</b>		
чоловіки	82 (59,0)	44 (68,8)
жінки	57 (41,0)	20 (31,2)
<b>Стадія:</b>		
I- II	33 (23,7)	16 (25)
III- IV	106 (76,3)	48 (75)
<b>Вік (р.):</b>		
до 40	3 (2,2)	1 (1,6)
40- 50	24 (17,3)	6 (9,4)
50- 60	39 (28,1)	25 (39,0)
понад 60	73 (52,4)	32 (50)
<b>Ускладнення хвороби:</b>		
стеноз	33 (23,7)	9 (14,1)
кровотеча	10 (7,2)	1 (1,6)
анемія	19 (13,7)	5 (7,8)
кахеція	8 (5,8)	2 (3,1)
<b>Гістологічна структура:</b>		
аденокарцинома і солідний рак	71 (51,1)	34 (53,1)
недиференційований рак та інші форми	68 (48,9)	30 (46,9)
<b>Вид операції:</b>		
субтотальна резекція	89 (64,0)	35 (54,7)
гастректомія	35 (25,2)	18 (28,1)
комбінована гастректомія	15 (10,8)	11 (17,2)
заочеревинна лімфаденектомія	22 (15,9)	12 (18,8)
<b>Післяопераційні ускладнення:</b>		
перитоніт	7 (5,0)	1 (1,6)
нагноєння рани	3 (2,2)	-
абсцеси черевної порожнини	8 (5,8)	1 (1,6)
кишкові норці	1 (0,7)	-
пневмонія	2 (1,4)	1 (1,6)
плевральні норці	1 (0,7)	-
плеврит	-	2 (3,1)
шлунково- кишкова кровотеча	1 (0,7)	-

Таблиця 1 — Характеристики ракового процесу в контрольній і дослідній групах хворих

Показники	Група хворих	
	контрольна, n (%)	дослідна, n (%)
Післяопераційна летальність	12 (8,6)	3 (4,7)
Взято під нагляд	127	61
Померли в період го р.:		
1	29 (25)	10 (19)
2	40 (44)	17 (39)
3	32 (46)	13 (45)
4	25 (50)	8 (50)
5	15 (55)	6 (54)
Живі через 5 р.	12 (45)	5 (46)

Резектабельність після неоад'ювантної ПТ складала 58%, процент радикальних операцій серед неопромінених — 46%.

Застосування доопераційної ПТ в широкій клінічній практиці гальмується можливими ускладненнями операції. Наші дослідження показали, що у разі точного добору хворих до опромінювання такі побоювання не виправдані.

Післяопераційне опромінювання, безумовно, може бути застосовано в усіх пацієнтів.

П'ятирічне виживання у хворих, які одержали ПТ, і у неопромінених не відрізнялося (46 і 45% відповідно).

Найбільша частина оперованих помирає протягом 2 років після перенесеної операції — 44% контрольної групи і 39% дослідної. В пізніші строки різниця у виживанні хворих із проведеною ПТ і без неї згладжується. Це своєрідний критичний період, в який треба інтенсифікувати ад'ювантне і реабілітаційне лікування.

Ми застосували опромінювання вузькими полями, хоча нині ефективнішим вважають широкі поля 6–7 см поза межами шлунка.

Одержані нами дані свідчать про необхідність перегляду сучасної тактики ПТ — розширення полів опромінювання, використання допоміжних радіомодифікувальних засобів.

Отже, диференційне застосування різних режимів доопераційної ПТ згідно з розробленим протоколом не ускладнює перебіг післяопераційного періоду.

Результати виживання хворих, яким проводили опромінювання вузькими полями, не відрізнялися від результатів тільки хірургічного лікування.

Необхідно удосконалити планування ПТ з розширенням полів на 5–7 см від меж шлунка на зони регіонарного метастазування.

## Література

1. Douglass H.O., Stablein D.M., Thomas P.R. // *Nat. Cancer Inst. Monogr.* — 1988. — Vol. 6. — P. 253–257.
2. Черный В.А. // *Клин. хир.* — 1989. — № 5. — С. 31–32.

В.В. Опришко, О.І. Крадінов, А.А. Савін  
Д.С. Мечев, С.Н. Бобров, О.П. Прокопенко В.І.  
Чирва, Б.А. Шалабасов

С.В. Серебрякова, А.В. Кубишкін  
*Кримський державний медичний університет  
ім. С.І. Георгієвського (Сімферополь)*

### **Методи підвищення ефективності променевої терапії раку гортані**

### **Methods to increase radiotherapy efficacy in laryngeal cancer**

Лікування хворих на рак гортані досі залишається нерозв'язаною проблемою. За зведеними статистичними даними, трирічна виживаність при III стадії становить 35–50%, при IV — не більше 10–20%. Основні невдачі у лікуванні хворих даного контингенту пов'язані, у першу чергу, з труднощами вилікування хворих з місцево-поширеними формами пухлинних процесів, що відповідають III–IV стадіям, питома вага яких сягає 70–80% [1, 2].

Променева терапія (ПТ) раку гортані — провідний, а часто єдиний спосіб лікування [3, 4]. Тому подальший пошук шляхів підвищення її ефективності є актуальною проблемою.

Ми зробили одну зі спроб її розв'язання. Пропонований методичний підхід до лікування раку гортані ґрунтувався на просторово-часовій оптимізації променевого впливу з використанням нового варіанта комплемтарної терапії.

Ми представляємо результати рандомізованого дослідження, проведеного у радіологічному відділенні РКБ ім. М.О. Семашка у 136 хворих на рак гортані у стадіях T3N0–1M0, які отримували ПТ, із термінами спостереження від 1 до 3 років. Опромінювання проводили на гамма-терапевтичній установці АГАТ-Р1. У всіх пацієнтів діагноз було гістологічно верифіковано. Морфологічна характеристика пухлин — плоскоклітинний рак, у 65% випадків — зроговілий. Вік хворих становив від 28 до 61 року, провідний клінічний симптом — хрипкість голосу і болі при ковтанні. Більшість (майже 80%) хворих палили. Тривалість клінічних симптомів захворювання до початку ПТ — від 3 до 12 місяців.

Діагноз захворювання, поширеність і локалізацію пухлини було уточнено на підставі ЛОР-обстеження, даних КТ, звичайного рентгенологічного і рентгеномографічного дослідження.

Хворих було розподілено на 2 групи: контрольну — 1-шу — 57 пацієнтів, що отримували тільки умовно-динамічний (модифікований) курс дистанційної гамма-терапії (ДГТ) за радикальною програмою, і дослідну — 2-гу — 79, яким радикальну ПТ проводили умовно-динамічним фракціонуванням з урахуванням того, що використання фізичних і фармакологічних радіомодифікаторів найприйнятніше при їх поєднанні із збільшеними фракціями опромінювання [1]. У зв'язку з цим курс ПТ починали саме з таких фракцій по 4 Гр до СОД 12 Гр, потім продовжували методом суперфракціонування дози (дроблення добової дози 2 Гр раже-

на дві фракції 1 + 1 Гр з інтервалом між ними 4 години) до СОД 30 Гр. Другий етап проводили після двотижневої перерви за ідентичною схемою до СОД 60 Гр (114 од. ВДФ). Перед кожним сеансом опромінювання здійснювали об'ягнення пухлини і зон регіонарного метастазування протягом 30 хв спеціально сконструйованим апаратом, що складається з 2 постійних магнітів з напруженістю магнітного поля 800 мТл. За 15 хв до початку і в процесі сеансу ПТ використовували внутрішнє низькоенергетичне лазерне опромінювання крові (ВЛОК) з довжиною хвилі 0,633 мкм, потужність дози на кінці світловоду 5 МВт на 1 см<sup>2</sup>, n = 10–12. Радіомодифікуючу дію низькоінтенсивного інфрачервоного випромінювання проводили на проекцію пухлини та регіонарних лімфовузлів на шкіру, шляхом сканування за 10 хв до ПТ з використанням напівпровідникового лазера на арсеніді галію — «Мустанг» з довжиною хвилі 0,89 мкм при імпульсному режимі роботи частотою 80 Гц і потужністю імпульсу від 5 до 8 Вт. Час експозиції з двох випромінювачів від 128 до 512 с, кількість сеансів — 10–15 для кожного етапу ПТ.

При проведенні магнітолазерної корекції за здійснення ДГТ застосовували таку базову схему: опромінювання проекції груднини на шкіру скануючим методом, захоплюючи всю її площу, з частотою 1500 Гц і потужністю імпульсу 4 Вт;

дія на шкіру на проекцію крил здухвинних кісток методом сканування з частотою 150 Гц і потужністю імпульсу 5–6 Вт;

опромінювання селезінки у проекції середньолопаткової лінії у 10–11-те міжребер'я з частотою 80 Гц і потужністю імпульсу 5–6 Вт в одній точці. Всього проводили до 7 сеансів через день, лазерні випромінювачі мали магнітні насадки по 150 мТл. Час експозиції становив від 64 до 128 с. Фізичну імунотерапію починали після СОД 15 Гр.

Відразу після проведення збільшених фракцій ПТ у хворих створювали короткочасну гіперглікемію шляхом уведення 1200–1600 мл 20%-ного розчину глюкози протягом 90 хв. При цьому рівень цукру в крові становив 16–23 ммоль/л. Під час усього курсу лікування хворі приймали поліензимний препарат «Вобензим» (фірми «Mucos-Farma», Німеччина) у дозі 7–10 таблеток тричі на день за 30 хв до приймання їжі й водночас — надвисокі дози вітаміну А — 800000 МО, Е — 0,8 г у вигляді препарату «F. T. Mulsin» (фірми «Mucos-Farma») три рази на день під час приймання їжі, з аскорбіновою кислотою (добова доза 1–2 г). Всім пацієнтам за 2–2,5 год. перед кожною з перших збільшених фракцій опромінювання per os давали завись метронідазолу на цукровому сиропі з розрахунку 100–150 мг/кг маси тіла. Такі дозування і методика введення препарату дають можливість отримати необхідну концентрацію його у крові [1]. Місцево на шкірні покриви, що потрапляють у зону опромінювання, застосовували мазі Wobe-Mucos або 10%-ну метилурацилову. В разі необхідності проводили симптоматичну терапію. Якість життя хворих оцінювали за шкалою Карновського [5]. Дані статистично обробляли з використанням критерію logrank, вірогідність результатів перевіряли з допомогою показника  $\chi^2$ .

Тривалість лікування при проведенні тільки ПТ становила в середньому 45 ліжко-днів, у хворих 2-ї групи — 30–32. Проведене лікування пацієнти обох груп переносили відносно задовільно, ви-

них негативних ефектів у загальному стані організму, а також з боку шкіри, слизової оболонки гортані та прилеглих тканинних структур, що перешкождали б терапії, відзначено не було. Індекс Карновського в процесі лікування становив не менше 70.

Безпосередня ефективність проведеного променевого лікування проявлялася за 2 тижні після завершення його 1-го етапу. При комплементарній терапії повну і виражену (понад 50%) регресію пухлини визначено у 62 (78,5%) пацієнтів, а при лише променевої терапії — у 37 (64,5%),  $p < 0,05$ . При цьому в хворих порівнюваних груп із поширеністю пухлинного ураження T2 повна і виражена регресія новоутворення становила відповідно 100 і 72,7%,  $p < 0,05$ ; при поширеності пухлини T3 — відповідно 79,5 та 63,9%,  $p < 0,05$ . При поширеності пухлини T4 за показником повної і вираженої регресії новоутворення результати становили 32,1 і 35,7% у другій групі, а в контрольних групах відповідно 10 і 50%,  $p < 0,05$  в обох.

Вивчено частоту і характер ранніх променевих реакцій після завершення всього курсу лікування. Так, катаральні, острівцеві й зливні плівчасті епітеліти у пацієнтів 2-ї групи виникли у 35,8; 26,9 та 28,4% випадків проти 60,9%  $p < 0,01$ ; 13,0%,  $p < 0,01$  та 4,4%,  $p < 0,001$  при променевої терапії модифікованим фракціонуванням. набряк слизової оболонки гортані в обох групах ми виявляли у поодиноких випадках. Променеві реакції шкіри у хворих 2-ї групи порівняно з пацієнтами 1-ї відрізнялися збільшенням у 2,6 рази кількості випадків катарального епідерміту, у 3 рази ( $p < 0,01$ ) — сухого епідерміту при відсутності проявів мокнучого епідерміту (у 1-й групі — 4,4%). Ранні променеві реакції не стали на перешкоді до завершення курсу лікування у запланованому обсязі.

Після радикального курсу лікування 71,5% хворих 2-ї групи живуть без метастазів і рецидивів 3 і більше років, що істотно більше, ніж у 1-й групі — 40,3%,  $p < 0,05$ . У дослідній групі при поширеності пухлини T2 цей показник становив 100%, T3 — 71,0%; T4 — 43,5%, що значно вище порівняно з контролем (T2 — 79,4%,  $p < 0,05$ ; T3 — 35,8%,  $p < 0,05$ ; T4 — 39,7%,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, використання запропонованої комплементарної терапії при ПТ раку гортані значно підвищує ефективність проведеного лікування за показниками як безпосередніх, так і віддалених результатів, істотно скорочує терміни перебування у стаціонарі та поліпшує якість життя хворих. Збільшення кількості постпроменевих реакцій може свідчити про наявність радіосенсибілізуючого ефекту на пухлинні і нормальні тканини.

## Література

1. Андреев В.Г., Мардынський Ю.С. Лучевое и комбинированное лечение рака гортани. — М., 1998. — 116 с.
2. Киселева Е.С., Голдобенко Г.В., Канаев С.В. и др. Лучевая терапия злокачественных опухолей / Под ред. Е.С. Киселевой. — М.: Медицина, 1996. — С. 116–129.
3. Переводчикова Н.И. // Тер. архив. — 1996. — № 10. — С. 37–41.
4. Carlos A. Peres, Luther W. Brady. Principles and Practice of Radiation Oncology. Philadelphia: 2 Edition. — 1992. — 1355 p.
5. Ткачев С.И., Алиева С.Б., Алферов В.С. // Вопр. онкол. — 1999. — Т. 45, № 3. — С. 305–308.

М.І. Пилипенко, Н.А. Никифорова  
О.М. Сухіна, І.П. Москаленко  
О.А. Міхановський, В.П. Старенький  
А.В. Свиначенко

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

**Вплив променевої терапії  
на параметри добових ритмів  
ядровмісних клітин периферичної крові  
онкологічних хворих**  
**Influence of radiotherapy  
on the parameters of circadian rhythms  
of nucleus-containing cells  
in the peripheral blood of cancer patients**

Клітини гемопоєзу та клітини тканин репродуктивних органів є критичними популяціями щодо впливу іонізуючої радіації. Висока радіочутливість системи кровотворення визначає тяжкість променевого синдрому або локальних реакцій кісткового мозку при променевої терапії [1,2]. Ускладнення кровотворення під час проведення останньої онкологічним хворим лімітують результативність і знижують ефективність протипухлинного лікування.

Через те, що променева терапія (ПТ) посідає особливе місце в арсеналі спеціалізованих засобів протипухлинного лікування, запобігання ускладненням з боку гемопоєзу є одним із шляхів підвищення її ефективності. Ця проблема зберігає сьогодні свою пріоритетність і пов'язана з пошуком засобів зниження мієлотоксичної дії ПТ. Дослідження останніх років у цьому напрямку зосереджені серед іншого на проведенні протипухлинної терапії з урахуванням добових ритмів проліферативної активності нормальних тканин [3,4]. Але досі не встановлені ступінь і характер зміни добових ритмів проліферативної активності кісткового мозку, маркерами якої є добові коливання кількості ядромісних клітин периферичної крові, у відповідь на дію іонізуючої радіації.

Аналіз результатів впливу післяопераційної ПТ 30 хворих на рак тіла матки (РТМ) (I група) на добові ритми рівня ядромісних клітин периферичної крові показав, що перед початком ПТ вони практично не відрізнялися від часового розподілу добових ритмів цих клітин у клінічно здорових жінок (II група) за винятком їх кількісного вмісту та розмаху довірчих меж інтервалу акрофаз.

Так, акрофаза добового ритму загальної кількості лейкоцитів периферичної крові в I групі припадала до початку ПТ на 0:23 з амплітудою коливань 0,4 (7% від середньодобового рівня) та діапазоном коливань акрофази 22 год. 15 хв — 1 год. 54 хв. Акрофаза добового ритму даного показника у II групі складала 23:54 з довірчими межами часу 22 год. 30 хв — до 2 год. 30 хв, амплітудою коливань 1,12 (19%).

Середньодобовий рівень відносної кількості лімфоцитів крові хворих становив  $21,5 \pm 0,8\%$  з амплітудою коливань 2,05 (9,5%) та акрофазою у 22:09, довірчі межі якої перебували в інтервалі 20 год. 30 хв — 24 год. 50 хв. У здорових жінок середньодобовий вміст цих клітин дорівнював

$27,3 \pm 1,2\%$  із акрофазою 22:16, амплітудою коливань 3,5 (13%) та довірчим інтервалом часу акрофази 20 год. 00 хв — 1 год. 20 хв. Акрофаза добового ритму відносної кількості нейтрофілів в обох групах зареєстровано об 11 год. 55 хв та 12 год. 00 хв відповідно при середньодобовому рівні хворих  $67,4 \pm 0,9\%$  і у контрольній групі  $61,4 \pm 0,8\%$ . Довірчі межі часу акрофази становили в I групі 7:37 — 15:53, а в II — 8:30 — 13:30. Амплітуда коливань цього показника від його середньодобового рівня в обох групах була 4 і 8%, відповідно.

Після проведення курсу ПТ акрофаза добового ритму вмісту загальних лейкоцитів у хворих на РТМ майже не змінилася — 0:32 з середньодобовим рівнем  $3,8 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$  та амплітудою його коливань 6,6%. Це свідчить, що в результаті променевого лікування циркадна ритмічність загальних лейкоцитів периферичної крові хворих не змінюється, вірогідно зменшується лише їх середньодобовий рівень та амплітуда коливань ( $p < 0,05$ ). Це стосується й відносної кількості нейтрофілів периферичної крові. Акрофаза добового ритму їх вмісту припадала після лікування на 11:20 із середньодобовим рівнем  $72,3 \pm 0,7\%$ , але амплітуда коливань складала вже тільки 3% порівняно з вихідними даними. Щодо довірчих меж коливань даного показника у хворих наприкінці ПТ, то вони майже не відрізнялися від вихідних, становлячи 8:21 — 14:59. Картина добових коливань процентного вмісту лімфоцитів була іншою. Наприкінці курсу ПТ акрофаза добового ритму відносної кількості цих клітин припадала на 17 год. 22 хв із середньодобовим вмістом  $10,5 \pm 0,2\%$  та амплітудою коливань 0,27, що становить 2% проти 9,5% до початку ПТ.

Виходячи з того, що циркадний ритм є більш значущим, коли його амплітуда значно відрізняється від нуля, можна зробити висновок, що після проведення ПТ хворим на РТМ циркадні ритми відносної кількості лімфоцитів периферичної крові не тільки змінюють часові характеристики акрофази, але і набувають низькоамплітудних ритмів порівняно з вихідними даними. У свою чергу такі ритми можуть визначати функціональні зміни у досліджуваних клітинних системах і бути пов'язаними зі змінами чутливості та відповіді на циторедуктивні стимули, зокрема, ПТ.

Зважаючи на це, було досліджено характеристики добових ритмів показників периферичної крові через 2 місяці після лікування. Аналіз циркадної ритмічності клітин білої крові на цей час показав, що тільки відносна кількість нейтрофілів периферичної крові хворих на РТМ має акрофазу добових коливань таку ж, як у попередні терміни — 11:21, середньодобовий рівень відносної кількості цих клітин дорівнював  $68,4 \pm 1,9\%$  і практично не відрізнявся від такого та амплітуди його коливань до початку лікування (7,6% проти 8% відповідно). Щодо добових ритмів вмісту загальних лейкоцитів периферичної крові хворих на РТМ, то на вказаний період дослідження акрофаза добового ритму їх вмісту припадала вже на 17:25, а довірчі межі її коливань становили 13 год. 04 хв — 21 год. 47 хв. Середньодобовий вміст дорівнював  $3,8 \pm 0,27 \times 10^9/\text{л}$  із амплітудою коливань 10%.

Отже, через 2 місяці після опромінювання середньодобовий рівень загальних лейкоцитів периферичної крові хворих хоч і відповідав їх середньодобовій кількості наприкінці ПТ, але відновлення вихідного рівня не досягав. Акрофаза добового ритму кількості лейкоцитів припадала на ранньовечірній час, на відміну від часу акрофази для даного показника на початок та кінець лікування і його ве-

личини у групі клінічно здорових жінок. Максимальний добовий вміст відносної кількості лімфоцитів хворих через 2 місяці мав таку ж акрофазу, що й наприкінці курсу ПТ — о 17 год. 11 хв, із деяким підвищенням середньодобового рівня —  $15,5 \pm 0,9\%$  та незначною амплітудою коливань протягом доби.

Отримані результати групових досліджень добових ритмів вмісту лейкоцитів, лімфоцитів та нейтрофілів периферичної крові хворих на РТМ у динаміці ПТ та через 2 міс. дають можливість припустити, що зміна характеристики добових коливань рівнів загальних лейкоцитів та відносної кількості лімфоцитів є результатом впливу ПТ і зберігається навіть через 2 міс. після неї. Відновлення середньодобового вмісту даних клітин не відзначали. Це може бути пов'язано з тим, що відновлення показників периферичної крові після ПТ не завжди відбиває оборотність змін гемопоезу, оскільки рівень фізіологічної регенерації кісткового мозку не завжди відповідає перебігу його репаративної регенерації.

Лише через рік групові показники акрофази добових коливань загальної кількості лейкоцитів, відносного вмісту лімфоцитів та нейтрофілів периферичної крові практично дорівнюють аналогічним показникам у групі здорових жінок. Однак довірчі межі інтервалу часу акрофази добого ритму відносної кількості лімфоцитів і нейтрофілів мають широкий розмах, що може вказувати на наявність індивідуальної варіабельності цих показників, пов'язаної, імовірно, з характерними особливостями пухлинного процесу (стадія, ступінь диференціювання пухлини) і біологічними властивостями організму-пухлиноносія (вік, конституціональні особливості хворих, індивідуальна радіочутливість їх організму).

Отже, проведення ПТ хворим на РТМ впливає на показники, що характеризують добовий ритм коливань клітин білої крові як за результатами безпосередніх спостережень, так і через 2 і 12 місяців після лікування.

Останнє свідчить про необхідність розробки хронотульованих підходів до оптимізації променевого лікування, які є основою його індивідуалізації, особливо при застосуванні багато- і великопільного опромінювання онкологічних пацієнтів.

## Література

1. Рождественский Л.М. // *Радиац. биол. и радиоэкол.* — 1994. — Т. 34, вып. 4–5. — С. 520–536.
2. Данилова М.А., Колесникова А.И., Павлова В.В. и др. // *Тер. архив.* — 1997. — Т. 69, № 7. — С. 42–46.
3. Focan C. // *Pharmac. Ther.* — 1995. — Vol. 67, № 1. — P. 1–52.
4. Levi F. // *Pathol. Biol.* — 1996. — Vol. 44, № 7. — P. 631–644.

**Лікування ранніх та пізніх променеви  
уражень шкіри  
з використанням поліензимних  
препаратів**

**Treatment of early and late radiation  
lesions of the skin using polyenzyme  
preparations**

Основним методом профілактики променеви ускладнень традиційно вважається адекватне планування променевої терапії, тобто добір оптимального дозового режиму та коректна топометрична підготовка. Однак виникнення променеви ускладнень вельми вірогідне навіть при використанні для цього найсучаснішого обладнання, що пов'язано, в першу чергу, з індивідуальною радіочутливістю. Пізні променеві реакції (дерматофіброз та ін.) істотно погіршують якість життя онкологічних хворих, які перебувають у стані ремісії [1, 2]. Тому пошук медикаментозних методів профілактики променеви реакцій не втрачає своєї актуальності [3].

Згідно з класифікацією European Organisation for Research and Treatment of Cancer та Radiotherapy Oncology Group, клінічний перебіг гострих променеви ускладнень з боку шкіри поділяється на 4 ступені:

1. Фолікулярна, слаба або в'яла (неяскрава) еритема, епіляція, суха десквамація, зниження потовиділення.

2. Помірна або яскрава еритема, часткова десквамація, помірний набряк.

3. Зливна, волога десквамація, яка перевищує за площею поле опромінювання, дрібнопухирцеве висипання.

4. Виразка, кровотеча, некроз.

Пізня променева реакція з боку шкіри — дерматофіброз — також має 4 ступені:

1. Пігментація, мало виражена атрофія, випадіння волосся.

2. Осередкова атрофія, телеангіектазії, гіпертрофічний дерматит.

3. Виражені телеангіектазії, атрофічний або гіпертрофічний дерматит. Займає все поле.

4. Променева виразка, променевий рак.

Дослідження проведено на матеріалах 3-річного спостереження за 101 хворим на злоякісні лімфоми, які отримували хемопроменеву терапію (основна група). Всім пацієнтам діагноз був підтверджений морфологічно: у 53 випадках — лімфогранулематоз (різні морфологічні варіанти), у 48 — негоджкінська лімфома (36 випадків високого, 12 — низького ступеня злоякісності). Контрольну групу (97) склали 50 хворих на лімфогранулематоз (різні морфологічні варіанти) та 47 — на негоджкінські лімфоми (35 випадків високого, 12 — низького ступеня злоякісності). Вік пацієнтів основної групи — 16–69 років, контрольної — 17–70. В основній групі 39 чоловіків та 62 жінки, у контрольній — 35 і 62 відповідно.

Перед початком лікування всіх онкологічних

хворих було обстежено за допомогою традиційних клінічних, лабораторних (загальний та біохімічний аналізи крові, визначення кількості природних кілерів крові), імунологічних, рентгенологічних, ультразвукових, радіоізотопних, ендоскопічних, ядерно-магнітнорезонансних та інших методів. По закінченні лікування (з інтервалом у 1 місяць) та через 1 і 3 роки було проведено повторне дослідження.

Хворі на злоякісні лімфоми отримували цитостатичну терапію за стандартними методиками згідно зі стадією та гістологічною формою захворювання. Водночас із певними етапами цитостатичного лікування їм застосовували комплекс супровідної терапії з системною ензимотерапією [4, 5].

Так, хворі на лімфогранулематоз отримували хемопроменеву терапію, у 28 випадках — у складі курсу первинного лікування, у 25 — протирецидивного. Первинні хворі отримували опромінювання за радикальною програмою, хворі з рецидивами — локальне на осередок рецидиву. Променеву терапію проводили дрібними фракціями до сумарної осередкової дози (СОД) 40–45 Гр на осередок ураження та 35 Гр з профілактичною метою на суміжні лімфатичні колектори. Хворі на негоджкінські лімфоми також отримували хемопроменеву лікування (у 29 випадках — первинне, у 19 — протирецидивне); кількість курсів — від 3 до 6; опромінювання призначали тільки на осередок ураження, СОД — 40–45 Гр.

Препарати, які застосовуються у супроводжувальній терапії, належать до різних фармакологічних груп та виконують різні задачі, але до них висувають одну загальну вимогу: неприпустимість стимулювання злоякісного росту. У наш час велику увагу приділяють препаратам, здатним до нормалізації реологічних властивостей крові, міжклітинної взаємодії та клітинного обміну.

Незамінними помічниками у розв'язанні такого комплексу задач є поліензимні препарати з їх складовими — ферментами рослинного (папаїн, бромелаїн) та тваринного (панкреатин, трипсин, хемотрипсин, амілаза, ліпаза) походження. Згадані ферменти у різних поєднаннях та співвідношеннях входять до складу трьох різних препаратів виробництва фірми «Мукос-Фарма»: Вобе-Мугосу, вобензиму та флогензиму.

Променеві епітеліоти потребують місцевого лікування; у гострий період доцільне призначення протизапальних засобів: мазей — етонію та метилурацилової, пектинового гідрогелю, протиопікових аерозолів (лівіан, пантенол та ін.), шипшинової або обліпихової олії, а після ліквідації набряку та запалення — засобів, що стимулюють регенерацію (солкосерил у желе, пектиновий гідрогель, 0,5%-ний розчин галаскорбіну та ін.). Місцеві засоби проводили на тлі перорального приймання флогензиму, який прискорює ліквідацію запалення та набряку. Адекватне лікування епітеліоту є ланкою профілактики пізньої променевої реакції — дерматофіброзу. Після завершення епітелізації продовжували профілактичні заходи для запобігання можливому розвитку дерматофіброзу. З цією метою призначали прямі та непрямі антикоагулянти (місцево), спазмолі-

тики (но-шпа, нікотинова кислота), місцеве застосування мазі Во́бе-Мугос тричі на день. Місцеве лікування було застосовано на тлі перорального приймання 9 таблеток Во́бе-Мугосу Е на день.

Застосування системної ензимотерапії на фоні місцевого протизапального лікування скорочує терміни перебігу променевого епітеліиту. Спостереження стосуються 53 хворих на лімфогранулематоз та 48 — на негоджкінські лімфоми, у яких внаслідок опромінювання субклавікулярних та аксиллярних лімфатичних колекторів розвинувся епітеліит в аксиллярній та субаксиллярній ділянках (табл. 1). Групу контролю склали 50 хворих на лімфогранулематоз та 47 — на негоджкінські лімфоми при подібній локалізації процесу. У підгрупі первинних хворих середній термін гострого періоду становив: в основній групі —  $4,52 \pm 1,44$  доби, у групі контролю —  $7,71 \pm 1,132$ ; в підгрупі хворих із рецидивами відповідно —  $5,23 \pm 1,65$  та  $8,30 \pm 1,28$  доби. Слід також підкреслити, що епітеліит в основній групі розвинувся у 50,63% первинних хворих та 70,0% хворих із рецидивами, в групі контролю — відповідно у 78,48% та 94,4%. В основній групі переважали випадки I ступеня тяжкості перебігу епітеліиту (в усіх випадках епітеліиту у первинних хворих та 59,6% — у хворих із рецидивами), в контрольній — II та III ступеня тяжкості (55,7% епітеліитів у первинних хворих та у всіх хворих із рецидивами).

Таблиця 1 — Частота виникнення та термін перебігу променевого епітеліиту в аксиллярній і субаксиллярній ділянках у хворих на злоякісні лімфоми

Критерій, що оцінюється	Виникнення епітеліиту у гр улах			
	Частота (%)		Термін перебігу (доби)	
	основна	контрольна	основна	контрольна
Первинне опромінювання (основна група n=79, контрольна n=79)				
Гостра фаза	50,63	78,48	$4,52 \pm 1,44$	$7,71 \pm 1,132$
Повторне опромінювання (основна група n=22, контрольна n=18)				
Гостра фаза	70,0	94,4	$5,23 \pm 1,65$	$8,30 \pm 1,28$

У табл. 2 наведено дані про профілактичні властивості супроводжувального комплексу, до складу якого входить системна ензимотерапія, по відношенню до розвитку фіброзних змін в аксиллярній зоні та лімфостазу з боку верхніх кінцівок унаслідок опромінення субклавікулярних та аксиллярних лімфатичних вузлів, а також лімфостазу з боку нижніх кінцівок, що виник через розвиток променевого фіброзу у пахвинно-здухвинних зонах у хворих на злоякісні лімфоми.

Таблиця 2 — Профілактика дерматофіброзів і фіброзів м'яких тканин поліензимами протягом опромінювання (основна група n=101, контрольна група n=97)

Критерій, що оцінюється	Виникнення фіброзу у гр улах (%)			
	через 1 рік		через 3 роки	
	основна	контрольна	основна	контрольна
Первинне опромінювання				
Чітільнення м'яких тканин	4,44	20,0	8,89	31,11
Лімфостаз	—	8,89	2,22	17,78
Повторне опромінювання				
Чітільнення м'яких тканин	22,72	44,44	27,27	55,56
Лімфостаз	9,09	33,33	9,09	44,44

Привертає увагу значне зменшення кількості випадків фіброзних змін (4,44% проти 20,0% у контрольній групі) та практична відсутність лімфостазу у хворих основної групи після первинного опромінювання у першому році спостереження і збереження цієї тенденції протягом трирічного терміну (8,89% фіброзів у основній групі, 31,11% — у групі контролю; 2,22% хворих з лімфостазом — в основній групі, 17,78% — у групі контролю). Повторне опромінювання (усі випадки пов'язані з рецидивами злоякісних лімфом у пахвинно-здухвинних лімфатичних вузлах) призводить до збільшення кількості ускладнень в обох групах, але слід зазначити, що тенденція до їх зменшення в основній групі зберігається протягом усього терміну спостереження.

Таким чином, застосування поліензимних препаратів на фоні променевої терапії дозволяє пом'якшити перебіг гострої променевої реакції шкіри — епітеліиту, зменшити частоту його виникнення та скоротити тривалість. Використання профілактичного комплексу, що містить системну ензимотерапію, протягом курсу опромінювання у пацієнтів з лімфогранулематозом та негоджкінськими лімфомами дозволяє уникнути розвитку або пом'якшити клінічний перебіг променевих дерматофіброзів. Отже, застосування профілактичного комплексу із системною ензимотерапією є засобом, здатним поліпшити якість життя та результати лікування хворих на злоякісні лімфоми.

## Література

1. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения. — М.: Медицина, 1985. — 240 с.
2. Иващицкая В.И., Кисличенко В.А., Геринштейн И.Г. и др. Осложнения лучевой терапии у онкологических больных. — К.: Здоров'я, 1989. — 184 с.
3. Klaschka F. Oral Enzymes — New Approach to Cancer Treatment. — Grafelfing, Germany: Forum-Med. — Verl. — Ges., 1996.
4. Веремеенко К.Н., Коваленко В.Н. Системная энзимотерапия: теоретические основы, опыт клинического применения. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
5. Vinzenz K., Stauder U.: Die Therapie der radiogenen Mukositis mit Enzymen. // Vinzenz K., Waclawiczek H.W. (eds.) Chirurgische Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen. Springer Verlag Wien, New York, 1992. — P. 300–314.

## Променеві реакції при дистанційній терапії гамма-випроміненням $^{60}\text{Co}$ та гальмівним випроміненням лінійного прискорювача електронів

### Radiation reactions at distance therapy with Co-60 gamma-rays and braking radiation of linear electron accelerator

Метою даної роботи стало вивчення частоти зустрічальності променевих реакцій та ранніх променевих ушкоджень (ПУ) при терапії гальмівним випроміненням лінійного прискорювача електронів ЛУЕВ-15М1 та гамма-випроміненням на апараті РОКУС-АМ, залежності їх розвитку від інтегральної поглиненої дози та типів імунних реакцій.

Проведено клініко-лабораторне обстеження 50 жінок, хворих на рак тіла матки (РТМ) у віці 40–60 років. За системою TNM хворих розподілили таким чином: T1NхM0 — 30, T2NхM0 — 14, T3NхM0 — 6. Гістологічно у всіх визначалась аденокарцинома різного ступеня диференціювання. Групу, що отримувала променеву терапію (ПТ) на ЛУЕВ-15М1 (27 жінок) та РОКУС-АМ (23 жінки), було рандомізовано за віком, патогенетичним варіантом, стадією захворювання, групою крові та ступенем диференціювання аденокарциноми. Променеву терапію проводили методом класичного фракціонування до сумарної осередкової дози 40–45 Гр.

Інтегральні поглинені дози досліджували за допомогою гетерогенного антропоморфного фантома «умовної» жінки виробництва «Атом LTD» (м. Рига, Латвія). На I етапі за даними термомюнісцентних детекторів визначались середні дози в органах, нормовані на дозу 1 Гр у мішені, потім — сумарні дози опромінення в органах для кожного виду поля та сумарно за весь курс.

Інтегральні поглинені дози отримували помноженням середньої дози в органі за курс лікування на масу органа, яку знаходили за публікацією 23 МКРЗ. При розрахунку інтегральної дози у червоному кістковому мозку використовували середньозважене за масою ( $\bar{D}$ ) значення дози, яке розраховували за формулою

$$\bar{D} = \frac{1}{M} \cdot \sum D_i \cdot M_i,$$

де  $M$  — загальна маса червоного кісткового мозку;  $M_i$  — маса різних ділянок червоного кісткового мозку;  $D_i$  — поглинена доза у них.

При вивченні комплексу показників, які характеризують стан клітинної та гуморальної ланок імунітету, а також фагоцитарну активність нейтрофілів периферичної крові, застосовували такі способи: для визначення кількості Т-лімфоцитів — реакцію спонтанного розеткоутворення з еритроцитами барана, а для обліку кількості Т-супресорів — метод термостабільних розеток із цими еритроцитами; для визначення кількості В-лімфоцитів — реакцію спонтанного розеткоутворення з еритроцитами миші, функціональну активність Т-лімфоцитів оцінювали радіометричним методом за реакцією бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) на фітогемаглютинін (ФГА); рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦК) — преципітацію у 3,5% розчині поліетиленгліколю спектрофотометричним методом. Вміст імуноглобулінів основних класів (Ig G, A, M) у сироватці крові вивчали методом радіальної імунодифузії за Манчіні, рівень Ig E — за імуноферментним аналізом; фагоцитарну функ-

цію нейтрофілів периферичної крові — методом завершеного фагоцитозу.

Аналіз частоти ПР у рандомізованих групах хворих, яких опромінювали на гамма-апараті РОКУС-АМ та ЛУЕВ-15М1, показав, що загальні ПР (астеноневротичний синдром, вегетативні порушення) та дерматити частіше спостерігались при використанні гамма-випромінення  $^{60}\text{Co}$ , ніж при гальмівному випроміненні лінійного прискорювача електронів, а частість розвитку ректитів, ентероколітів і циститів була практично однаковою (табл. 1).

Вважається, що частість та тяжкість перебігу ПР і ПУ залежить від сумарної поглинутої дози іонізуючого випромінення. Важливим фактором є енергія випромінення та особливості її розподілу в опроміненій тканині. У зв'язку з цим за допомогою фантомних вимірювань розраховано інтегральні поглинуті дози при лікуванні на гамма-терапевтичному апараті РОКУС-АМ та лінійному прискорювачі електронів ЛУЕВ-15М1 у гальмівному режимі (табл. 2).

Як можна побачити з табл. 2, інтегральна поглинута доза у всьому тілі при лікуванні на прискорювачі є нижчою, ніж при лікуванні на РОКУС-АМ (37,716082 Гр/кг та 44,732455 Гр/кг відповідно).

Цим фактом, імовірно, можна пояснити, що частість розвитку загальних реакцій при використанні гамма-випромінення  $^{60}\text{Co}$  значно вища і вони більш виражені, ніж при лікуванні на лінійному прискорювачі.

З іншого боку, інтегральні поглинуті дози у кишечнику та сечовому міхурі мало відрізняються при різних видах опромінювання, чим, імовірно, й зумовлено те, що частість променевого ентероколіту, ректиту та циститу є практично однаковою.

Аналіз імунних порушень показав, що під впливом дистанційної ПТ розвиваються 3 типи імунних реакцій. Перший тип характеризувався нормальною кількістю фагоцитуючих нейтрофілів із високою бактерицидною активністю, лімфопенією, але з високою функціональною активністю Т-лімфоцитів (РБТЛ), зниженою кількістю Т-супресорів, високим вмістом розеткоутворювальних В-лімфоцитів (М-РУК), у 2 рази підвищеною кількістю Ig E, більше ніж у 1,5 разу підвищеним вмістом еозинофілів та ЦК. Другий тип імунної реакції характеризувався тим, що за нормальних показників фагоцитарної системи спостерігалось підвищення кількості розеткоутворювальних Т-лімфоцитів (Е-РУК) із вираженою проліферативною активністю, про що свідчили показники спонтанної (в 1,7 разу) та ФГА-індукованої РБТЛ (в 1,4 разу) за нормальних значень показників В-лімфоцитів, Ig M, G, A, E, ЦК, Т-супресорів. При III типі імунної реакції відмічали різке зниження всіх показників, які характеризують фагоцитоз, зниження кількості розеткоутворювальних Т- та В-лімфоцитів, різке падіння або підвищення вмісту ЦК.

При проведенні порівняльного аналізу частоти різних типів імунних реакцій при двох видах ПТ встановлено, що як у хворих на РТМ, котрі отримували ПТ гамма-випроміненням  $^{60}\text{Co}$ , так і тих, яких лікували гальмівним випроміненням лінійного прискорювача електронів, першодним був I тип імунної реакції, однак при першому виді опромінення він траплявся частіше, зустрічальність III типу була однаковою, а II, характеризований активацією Т-клітинної ланки, визначався тільки у пацієнтів, опромінюваних на ЛУЕВ-15М1 (табл. 3).

Таблиця 1 — Частість ПР та ранніх ПУ у хворих на РТМ при дистанційній ПТ

Променеві реакції та ранні променеві ускладнення	ЛУЕВ-15М1 (n=27)	РОКУС-АМ (n=23)
Астеноневротичний синдром	0,57	0,95
Вегетативні порушення	0,53	0,78
Гострий променевий дерматит разом	0,22	0,65
еруптивний	0,22	0,5
сухий	—	0,15
вологий	—	—
Ентероколіт	0,23	0,25
Ректит	0,45	0,48
Цистит	0,66	0,7

Таблиця 2 — Інтегральні поглинуті дози (Гр/кг) при дистанційній променевій терапії хворих на РТМ

Орган	Маса органа (кг)	Інтегральна доза в органі за курс при лікуванні	
		на гамма-апараті РОКУС-АМ	на прискорювачі ЛУЕВ-15М1
Очі	0,015	0,000780	0,001590
Щитоподібна залоза	0,017	0,001411	0,002210
Стравохід	0,034	0,005848	0,006542
Тимус	0,020	0,002200	0,003100
Легені	0,800	0,227200	0,153600
Печінка	1,400	1,388800	0,569800
Жовчний міхур	0,008	0,020496	0,004728
Селезінка	0,150	0,120000	0,048300
Шлунок	0,140	0,249760	0,072520
Підшлункова залоза	0,085	0,197370	0,045220
Нирки	0,275	1,388750	0,260975
Надниркові залози	0,014	0,009212	0,005586
Кишечник	0,950	25,655700	22,974800
Яєчники	0,011	0,407198	0,441771
Матка	0,080	1,905760	1,272560
Сечовий міхур	0,045	1,245690	1,038060
Грудинні залози	0,360	0,116280	0,054720
Червоний кістковий мозок	1,300	11,790000	10,760000
Інтегральна доза в організмі	—	44,732455	37,716082

Таблиця 3 — Частість імунних реакцій у хворих на РТМ, що отримували дистанційну ПТ на РОКУС-АМ та ЛУЕВ-15М1

Тип реакції	РОКУС-АМ	ЛУЕВ-15М1
I	0,739	0,556
II	0	0,148
III	0,217	0,222
Відсутність реакції	0,044	0,074

Аналіз поглинутих доз в органах, «критичних» з точки зору імунних процесів, показав, що інтегральна поглинута

доза у тимусі при використанні гальмівного випромінювання лінійного прискорювача в 1,4 разу вища, ніж при гамма-опроміненні  $^{60}\text{Co}$ . Водночас інтегральна доза, поглинута селезінкою, у 2,5 разу, а печінкою — у 2,4 разу менша при лікуванні на прискорювачі, інтегральна доза в червоному кістковому мозку практично однакова у разі обох видів опромінювання. На перший погляд, ці дані суперечать результатам імунного обстеження, однак інтегральні поглинуті дози у тимусі при опромінюванні на РОКУС-АМ та ЛУЕВ-15М1 складають абсолютно незначний відсоток від загальної поглинутої дози (0,0049 та 0,0082% відповідно), на відміну від поглинутої дози у селезінці (0,268 та 0,127% відповідно), печінці (3,105 та 1,511%) та червоному кістковому мозку (26,357 та 28,529%) з чим, імовірно, й пов'язаний розвиток виключно гуморальних типів імунних реакцій при гамма-опроміненні  $^{60}\text{Co}$ . Можливо, достатня збереженість тимусу при обох видах опромінення, але при меншій інтегральній поглинутій дозі при опромінюванні на лінійному прискорювачі в таких органах, як селезінка та печінка, сприяє розвитку в частини хворих Т-клітинних реакцій.

Слід відзначити, що ПР супроводжуються розвитком імунних реакцій тільки I та III типів. При цьому, якщо ПТ проводили на фоні імунної реакції, то ПР та ранні ПУ розвивалися вже на першому тижні. Якщо ПТ починали проводити за відсутності імунної реакції, то розвиток ПР було відкладено на 2–4 тижні.

Відомо, що у патогенезі ПР та ранніх ПУ на тканинному рівні провідними є порушення мікроциркуляції із подальшим розвитком гіпоксії та місцевої запальної реакції.

Притаманні I типу імунної реакції високі значення Ig E, ЦІК та еозинофілія можуть характеризувати процес, при якому вивільнюються біологічно активні речовини з тучних клітин, що спричиняють розширення судин (еритема), підвищення проникності судин (набряк), гіперпродукцію слизу (діарея). Високий вміст ЦІК та низькі показники фагоцитозу при III типі імунної реакції свідчать на користь розвитку імунотоксичного процесу, який також сприяє розвитку мікроциркуляторних розладів, мікротромбоутворенню, місцевій гіпоксії, навіть до розвитку ділянок некрозу, що клінічно проявляється еритемою, набряком, гіперпродукцією слизу, дрібними крововиливами.

Отже, наявність імунних реакцій, що призводять до мікроциркуляторних розладів, знижує толерантність здорових тканин до променевого впливу, який, у свою чергу, також супроводжується мікроциркуляторними розладами. Імовірно, з цим пов'язано те, що розвиток клінічних проявів ПР та ранніх ПУ у хворих з імунними розладами спостерігається після перших сеансів ПТ. З цього припущення випливає, що профілактика та лікування ПР має включати імунотоксичну терапію, спрямовану на купірування таких імунних реакцій.

В.С. Сакало, І.О. Клименко, Д.С. Мечев  
Г.П. Олійніченко, А.В. Сакало  
М.А. Волобуєв, Л.М. Синюшкіна  
*Інститут урології та нефрології АМН України  
(Київ)  
Київська медична академія післядипломної  
освіти ім. П.Л. Шупика(Київ)  
Київська міська онкологічна лікарня (Київ)*

### **Хемопроменева терапія хворих на типову семіному яєчка з регіонарними метастазами**

### **Chemoradiotherapy in patients with typical testicular seminoma with regional metastases**

Загальноприйнятим методом лікування хворих на семіному яєчка є однобічна висока орхіектомія та променева терапія. У I–II стадіях п'ятирічна виживаність спостерігається у 95% пацієнтів [1]. Проте у 39–62% хворих із заочеревинними метастазами після телегамматерапії виявляють рецидиви [2]. У зв'язку з цим тривають пошуки альтернативних методів лікування. Так, в останні роки відзначають високу ефективність хемотерапії (ХТ) при цій патології [3].

Метою дослідження була порівняльна оцінка результатів телегамматерапії та поліхемотерапії (ПХТ) у хворих на типову семіному яєчка з клінічно діагностованими заочеревинними метастазами.

Спостерігали 78 осіб віком від 21 до 62 років (середній вік 39,2 року), хворих на типову семіному яєчка з регіонарними метастазами.

Гістологічну верифікацію пухлини проводили згідно з класифікацією ВООЗ. Крім стандартного гістологічного, у 10 спостереженнях виконали електронно-мікроскопічне дослідження.

Стадію хвороби оцінювали за даними пальпації, видільної урографії, рентгенографії органів грудної порожнини, визначення специфічних пухлинних маркерів (альфафетопротейну і бета-хоріонічного гонадотропіну) у сироватці крові, ехографії та комп'ютерної томографії (КТ) живота і малого таза.

Залежно від розмірів метастазів та характеру лікування хворі умовно були розподілені на дві групи. До 1-ї включили 34 особи з розмірами метастазів до 5 см у діаметрі, до 2-ї — 42 з розмірами понад 5 см. У 17 пацієнтів регіонарні метастази перевищували 10 см, що вважається прогностично несприятливою ознакою.

У всіх випадках лікування починали з високої орхіфунікулектомії. Всім хворим 1-ї і 2-ї груп після однобічної орхіектомії проводили телегамматерапію. У 22 осіб 2-ї групи використовували ПХТ. Ефективність лікування оцінювали відповідно до рекомендацій ВООЗ: повна ремісія, часткова ремісія, стабілізація і прогресування хвороби.

Сумарна осередкова доза опромінення (СОД) у 34 хворих з розмірами метастазів до 5 см була від 36 до 42 Гр (у середньому  $37,4 \pm 1,8$  Гр). Всім хворим проводили опромінювання заочеревинних і пахвинно-здухвинних лімфовузлів на боці ураження. Повну ремісію діагностували у 30, часткову — у 4 пацієнтів. Тривалість ремісії становила від 3 місяців до 24 років; 6 хворих спостерігаються від 3 місяців до 3 років, 12 — від 3 до 5 років і 16 — понад 5 років.

Прогресування хвороби діагностували у 4 осіб протягом від 3 до 12 місяців. Місцевий рецидив виявили у 2, ураження межистіння і надключичних лімфовузлів — у 1, семіному протилежного яєчка — у 1. З цих хворих 2 з успіхом проліковані ПХТ, 2 померли через 9 і 17 місяців.

Таким чином, 32 з 34 пацієнтів (94,1%) цієї групи живуть без рецидивів і метастазів від 1 до 24 років.

У 22 хворих із розмірами метастазів понад 5 см СОД складала 31–60 Гр (у середньому  $48,2 \pm 2,2$  Гр). Крім заочеревинних і пахвинно-здухвинних лімфовузлів 8 хворим з профілактичною метою опромінювали межистіння і надключичні ділянки. Повної ремісії досягнуто у 6 пацієнтів (27,3%), часткової — у 9 (40,9%), стабілізації — у 3 (13,6%). У 4 (18,2%) мало місце прогресування хвороби. Тривалість ремісії становила від 2 до 144 місяців (у середньому 30,4 місяця).

У 10 хворих з об'єктивним ефектом від лікування через 3–30 місяців відбулося прогресування хвороби; 5 (22,7%) — після повної ремісії живуть від 1 до 8 років; 17 (77,3%) померли протягом 7–34 місяців (у середньому 20,9 місяця).

Незадовільні віддалені результати променевої терапії у хворих із метастазами, більшими 5 см, потребують пошуків альтернативних шляхів лікування. Хемотерапевтичне лікування було проведено 22 таким хворим. У пацієнтів цієї групи виявлено прогностично несприятливі ознаки: у всіх пальпувалися регіонарні метастази, у 9 — виявлено нефункціонуючу нирку на боці ураженого яєчка, у 13 — девіацію одного або обох сечоводів унаслідок відтиснення їх метастазами.

Після видалення первинної пухлини 22 хворим призначили ПХТ за схемою РЕВ (цисплатин, везпезид, блеоміцин); ХТ проводили п'ятиденними курсами з проміжком 3 тижні — всього від 3 до 7 курсів лікування. Повну ремісію після цього діагностували у 12 пацієнтів (54,5%), часткову — у 10 (45,5%).

З метою видалення залишкової пухлини 5 хворим з частковою ремісією було виконано трансабдомінальну заочеревинну лімфаденектомію. Фіброз і некроз у видаленій пухлині виявлено у 3, метастази семіноми з клітинами синцитіотрофобласта — у 2; 5 іншим з частковою ремісією проведено опромінювання залишкової пухлини.

Протягом від 7 до 42 місяців 4 з 10 хворих з частковою ремісією померли від метастазування, 18 (81,8%) (у тому числі 12 з повною і 6 з частковою ремісією) — живуть від 2 до 6 років без ознак захворювання.

Таким чином, аналіз результатів лікування хворих на типову семіному з регіонарними метастазами діаметром понад 5 см свідчить, що у 94,1% випадків променева терапія забезпечує тривале безрецидивне виживання.

Виникнення метастазів у межистінні відзначено тільки у 1 (2,9%) хворого. Виходячи з цього, профілактичне опромінювання межистіння й надключичних ділянок у таких пацієнтів вважаємо недоцільним.

Результати променевої терапії у хворих на типову семіному з розмірами заочеревинних метастазів понад 5 см маловтішні. П'ятирічне вижи-

---

вання відзначено у 22,7% випадків. Прогресування хвороби найчастіше проявлялося метастазуванням у легені, межистіння й надключичні лімфовузли. Метастазування у межистіння і надключичні лімфовузли у значній кількості хворих диктує необхідність профілактичного опромінювання вищезгаданих ділянок за наявності заочеревинних метастазів діаметром понад 5 см.

Несприятливий прогноз у хворих на типову семіному з масивними регіонарними метастазами зумовлений домішками елементів несеміномної пухлини у метастазах [4] або наявністю клітин синцитіотрофобласта, які асоціюються з підвищеним рівнем хоріонічного гонадотропіну [5]. Доведено, що прогноз при типовій семіномі залежить від стадії процесу і ступеня диференціювання клітинних елементів. Електронно-мікроскопічними дослідженнями встановлено наявність у складі типової семіноми недиференційованих клітинних елементів, для яких характерні більш злоякісні біологічні особливості (швидкість росту, шляхи метастазування).

Виявлення клітин такого типу за наявності регіонарних метастазів зумовлює необхідність проведення повторних циклів ПХТ [6].

Таким чином, у хворих на типову семіному яєчка з клінічно діагностованими регіонарними метастазами доцільно застосовувати таку ж лікувальну тактику, як при пухлинах несеміномної будови. Лікування слід починати з ПХТ на основі цисплатину. Після 3–4 циклів ХТ проводити повторне обстеження хворого. Відсутність клінічних, рентгенологічних та імунологічних показників активності пухлинного процесу свідчить про повну ремісію. Такі хворі потребують диспансерного нагляду, який включає щомісячний контроль рівня пухлинних маркерів, сонографію органів черевної порожнини й заочеревинного простору, рентгенографію органів грудної порожнини кожні 2 місяці, КТ живота — кожні 6 місяців протягом 2 років.

Наявність залишкової пухлини потребує її видалення або опромінювання. Невелика кількість спостережень не дозволяє віддати перевагу певному методу лікування резидуальної пухлини. Для отримання вірогідних результатів ведуться подальші спостереження.

## Література

1. Dosmann M., Zagars G.K. // *Amer. Radium Society's 75-th Annual Meeting*. — Aruba, 1993. — P. 21.
2. Thomas G.M. // *Cancer*. — 1985. — Vol. 55, № 9. — P. 2296–2302.
3. Schmoll H.-J., Seeber S. // *Urol. A.* — 1993 — Vol. 32, № 3. — P. 207–216.
4. Puc H.S., Heclan R., Mazumder M. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 14. — P. 454–460.
5. Javabpour N., McJatire R., Walbmann T.A. // *Cancer*. — 1978. — Vol. 42. — P. 2768–2772.
6. Гойхберг М.И., Романенко А.М., Сакало В.С., Персидский Ю.В. // *Вопр. онкол.* — 1984. — Т. 30, № 2. — С. 51–58.

В.П. Старенький, О.М. Сухіна, Л.П. Абрамова  
 Інститут медичної радіології  
 ім. С.П. Григор'єва АМН України (Харків)

**Клінічна оцінка прискореного режиму опромінювання хворих на рак легені та можливості антиоксидантної корекції**

**Clinical evaluation of accelerated mode of irradiation in patients with lung cancer and possibilities of antioxidant correction**

Протягом тривалого часу рак легені (РЛ) посідає провідне місце в структурі онкологічних захворювань і залишається однією з причин смертності в багатьох країнах світу [1].

Оскільки більшість пацієнтів на момент установлення діагнозу вже мають поширений пухлинний процес і не можуть бути радикально прооперовані, методом вибору у цієї категорії хворих, насамперед, є променева терапія. Втім її результати дотепер залишаються незадовільними.

Об'єктивного безпосереднього ефекту досягають не більше ніж у 50–60% пацієнтів, а 5-річна виживаність не перевищує 5–7% [2]. Один із шляхів оптимізації променевої терапії РЛ, на думку деяких авторів, може полягати в застосуванні різних режимів нетрадиційного фракціонування, а саме — прискореного.

Згідно з проведеними дослідженнями, багато пухлин людини, незважаючи на значний час подвоєння об'єму (тижні та місяці), потенційно здатні до швидкої репопуляції, оскільки тривалість регенеративного циклу клітини перебуває у межах 1–5 діб [3]. З цієї причини широко застосовували на практиці методики стандартного і розщепленого («спліт») курсів є невиправданими з погляду принципів радіобіології. Так, за даними К. Kerr та D. Lamb (1984), навіть клітини добре диференційованих пухлин мають потенційно короткий період відновлення [4].

У цьому разі багаторазове опромінювання протягом дня дозволяє значною мірою зменшити ймовірність репопуляції пухлинних клітин.

Клінічні випробування переконливо продемонстрували переваги прискореного фракціонування порівняно з традиційним опроміненням. За даними G. Arcanjeli et al. (1979, 1984) безпосередні та віддалені результати при застосуванні цього методу можуть досягати 80 і 10% відповідно [5].

Втім суттєвою вадою методу прискореного фракціонування, яка значною мірою обмежує його широке використання, є виражені променеві реакції [6]. На нашу думку, у цьому випадку антиоксидантна корекція як компонент, що захищає здорові тканини, може відіграти суттєву роль у зниженні інтенсивності променевих реакцій і розширити показання до застосування нетрадиційних режимів опромінювання [7].

Метою роботи було вивчення ефективності прискореного режиму фракціонування у лікуванні РЛ, визначення можливостей антиоксидантної (АО) корекції та ускладнень.

У роботі проаналізовані результати променевої

терапії 58 хворих на РЛ III ст. у віці 50–60 р., яких опромінювали в режимі фракціонування прискорено без АО корекції (I група, 15 пацієнтів) та з нею (II група, 15). Контрольною групою слугували 28 хворих на РЛ III ст., яких опромінювали за стандартною методикою (5 фракцій по 2 Гр на тиждень до СОД 60–65 Гр).

Соматичний статус усіх обстежених складав не менше 80 балів за шкалою Карновського. Була застосована схема фракціонування, описана Cox et al.: 1,8 Гр  $\times$  2 рази на день, 10 сеансів на тиждень з тижневою перервою після 36 Гр; СОД 72 Гр [8]. Ефективність оцінювали за динамікою розмірів пухлини 2 місяці по закінченні лікування, а також за частотою і ступенем вираженості променевих реакцій.

Антиоксидантну корекцію проводили 5 особам а-токоферолом за схемою, розробленою в ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ, і мелатоніном — гормоном шишкоподібної залози, що застосовують як потужний антиоксидант у геронтології. У нашому випадку мелатонін використовували в дозі 5 мг на добу пацієнтам, старшим 60 років. Дані статистично обробляли за t-критерієм.

У всіх хворих вдалося реалізувати заплановані програми лікування, результати якого наведені в табл. 1.

Таблиця 1 — Результати променевої терапії хворих на РЛ

Режим опромінювання	Кількість хворих (n)	Результати лікування			
		регресія пухлини (%)			без ефекту позіршення (%)
		повна	> 50%	< 50%	
Стандартний (контроль)	28	11±6	21±8	29±9	39±9
Прискорене фракціонування (I група)	15	20±11	47±13	20±11	13±9*
		67±13*			
Прискорене фракціонування + АО корекція (II група)	15	33±13	40±13	20±9	7±7*
		73±11*			

Примітка. \* — вірогідно (p < 0,05) відносно стандартного режиму опромінювання.

Як свідчать дані табл. 1, у групі пацієнтів, лікованих за стандартним методом, у 32±9% була виявлена позитивна клініко-рентгенологічна динаміка (серед них повна регресія у 20±11, а часткова — у 47±13%).

У групі лікованих за методикою прискореного фракціонування з АО корекцією та без неї регресію первинного осередка спостерігали частіше (67%, p < 0,05 та 73%, p < 0,05, відповідно) порівняно зі стандартною методикою.

Протягом і по закінченні курсу терапії у хворих реєстрували різні реакції та ускладнення, вираженість яких залежала від режиму опромінювання. Класичне фракціонування спричинило загальну променеву реакцію у 82±7%, провідними симптомами якої були слабкість (67±9%), головний біль (57±10%), нудота (50±10%). У половини спостерігали лейкопенію. Місцеві променеві реакції частіше виявлялися як пульмоніт (36±10%) та езофагіт (25±8%). Частота зазначених симптомів при проведенні прискореного опромінення з АО

корекцією була порівнянною.

У І групі хворих вірогідно частіше, ніж при стандартному та прискореному опроміюванні з АО корекцією відзначали слабкість, лейкопенію та пульмоніт.

Променеві реакції у досліджуваних групах відрізнялися також за інтенсивністю проявів (табл. 2).

Найбільший відсоток ускладнень із тяжким перебігом траплявся за прискореного режиму фракціонування без АО корекції ( $47 \pm 13\%$ ) порівняно зі стандартним та прискореним з АО корекцією ( $7 \pm 5$ ;  $13 \pm 9\%$ ,  $p < 0,05$  відповідно). Це знайшло відбиття в частоті вимушених перерв, що були потрібні половині хворих ( $p < 0,05$ ).

У порівняльному аналізі побічних дій та клінічної ефективності АО властивостей мелатоніну й а-токоферолу ми не виявили жодних відмінностей, імовірно, через невелику кількість спостережень.

Отже, безпосередні результати лікування хворих на РЛ були кращими за прискореного режиму фракціонування, у тому числі й з АО корекцією, порівняно зі стандартною методикою ( $73 \pm 11$ ;  $67 \pm 13$  та  $32 \pm 9\%$ ,  $p < 0,05$  відповідно).

Частота променевих реакцій із тяжким перебігом та вимушеними перервами в опроміюваних за прискореною методикою фракціонування без АО корекції була вірогідно вищою, ніж у решти.

Структура та інтенсивність променевих реакцій за стандартного фракціонування та прискореного з АО корекцією були однаковими.

## Література

1. Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т. // *Практ. онкол.* — 2000. — № 3. — С. 3–7.
2. Бойко А.В., Черниченко А.В., Мещерякова И.А., Соколов Д.В. — *Там же.* — С. 24–28.
3. Denekamp J. // *Int. J. Radiat. Biol.* — 1986. — Vol. 49, №2. — P. 357–380.
4. Kerr K.M., Lamb P. // *Brit. J. Cancer.* — 1984. — Vol. 50, № 3. — P. 342–349.
5. Ярмоненко О.П., Коноплянников А.Г., Вайсон А.Л. *Клиническая радиобиология.* — М.: Медицина, 1992. — 320 с.
6. Saunders M.I., Lyn B.E., Dische S. // *Sem. Radiat. Oncol.* — 1992. — № 2. — P. 41–44.
7. Старенький В.П., Абрамова Л.П., Ткаченко Г.І. та ін. // *УРЖ.* — 1999. — Т. VII, № 1. — С. 85–86.
8. Cox J.D., Pajak T.F., Asbell S. et al. // *Int. J. Radiol. Oncol. Biol. Phys.* — 1993. — № 27. — P. 493–498.

Н.Г. Семикоз, Н.Г. Куква, В.В. Шевченко Г.Ю. Соболева, П.І. Поляков, М.Л. Тараненко  
 Донецький державний медичний університет ім. М. Горького (Донецьк)  
 Донецький обласний протипухлинний центр (Донецьк)  
 Донецький фізико-технічний інститут АН України (Донецьк)

**Протекторний ефект комбінованого магнітного поля при проведенні променевої терапії**  
**Protective effect of combined magnetic field at radiotherapy**

Дане дослідження було виконано з метою порівняти можливості гемостимулювального впливу медикаментозної терапії та комбінованого магнітного поля (КМП) на імуногематологічні показники крові у хворих на злоякісні новоутворення у динаміці при променевої терапії (ПТ).

Ми застосували вплив КМП у поєднанні з ПТ у 75 хворих на рак: 24 — рак грудної залози (РГЗ); 17 — рак шийки матки (РШМ), 34 — рак тіла матки (РТМ). Контрольну групу становили 34 хворих із пухлинами грудної залози, шийки і тіла матки.

Дії КМП хворих піддавали перед кожним сеансом телегамматерапії протягом усього курсу лікування. Інтервал між обмагнічуванням та опромінюванням становив 20–30 хв.

Для визначення ефективності впливу магнітного поля вивчали аналізи крові. Визначали вміст лейкоцитів (паличкоядерних, сегментоядерних, еозинофілів, моноцитів), лімфоцитів, імунних комплексів, імуноглобулінів IgG, IgA, IgM, B- і T-лімфоцитів та їх субпопуляції — T-хелперів і T-супресорів. Статистичну обробку виконали з використанням програми «Statistical graphics System».

Аналіз крові брали раз на тиждень в один і той самий день і той же ранковий час. У розробку було взято 382 аналізи досліджуваної групи хворих і 136 — контрольної групи.

При першому вимірюванні у контрольній групі виявлено такі вірогідні корелятивні залежності: загальна кількість лейкоцитів — з паличкоядерними (+0,6535), сегментоядерними (+0,9732 — практично функціональний зв'язок), моноцитами (+0,7890), лімфоцитами периферичної крові (+0,7680), еозинофілами (+0,4685); кількість паличкоядерних лейкоцитів — із сегментоядерними (+0,5924), лімфоцитами периферичної крові (+0,6047) і популяцією T-лімфоцитів (+0,3915); еозинофіли — з IgG (–0,4035) та IgM (–0,4292); моноцити — з лімфоцитами периферичної крові (+0,6054) та B-лімфоцитами (+0,3884).

Зміни імунних комплексів корелятивно залежали від змін рівня IgG (+0,6178), IgM (+0,4625), B-лімфоцитів (+0,5702), T-супресорів (–0,5690); IgG — IgA (+0,4118) та IgM (+0,4018) і T-супресорів (–0,4185), IgA мав зворотну кореляцію з популяцією T-лімфоцитів (–0,5162), IgM — практично таку ж з T-супресорами (–0,5702) і популяція B-лімфоцитів з популяцією T-лімфоцитів

Таблиця 2 — Розподіл хворих залежно від вираженості променивих реакцій та частоти перерв у лікуванні

Режим опромінювання	Кількість хворих (n)	Вираженість променивих реакцій (%)			Частота перерв (%)
		слабка	помірна	тяжка	
Стандартний контроль	28	32±9	61±9	7±5	21±8
Прискорене (І група)	15	13±9	40±13*	47±13*	53±13*
Прискорене фракціонування + АО корекція (II група)	15	20±11	67±13	13±9	20±11

Примітка. \* — вірогідно (p < 0,05) відносно стандартного режиму опромінювання.

(–0,6466).

При другому вимірюванні (через тиждень) загальна кількість лейкоцитів також корелювала з рівнем паличкоядерних (+0,7500), сегментоядерних (+0,9607) та лімфоцитами периферичної крові (+0,6331), тоді як кореляції з еозинофілами і моноцитами не стало. Паличкоядерні лімфоцити тісніше корелювали з сегментоядерними (+0,6958) і менше — з лімфоцитами периферичної крові (+0,4178), а з популяцією T-лімфоцитів зв'язок зник. Кореляція еозинофілів з рівнем IgG з негативної (–0,4035) змінилася на позитивну (+0,6497), замість зниклого негативного зв'язку з IgM з'явилися: позитивний — з популяцією B-лімфоцитів (+0,4247) та негативний — з популяцією T-лімфоцитів (–0,4697).

Кількість моноцитів негативно корелювала з рівнем імунних комплексів (–0,4377) і T-супресорами (–0,4288), тоді як позитивного зв'язку з рівнем лімфоцитів периферичної крові (+0,6054) не стало, однак рівень останніх тепер корелював із рівнями T-хелперів (+0,5248) і T-супресорів (+0,4493), а не зі всією популяцією T-лімфоцитів (+0,2050).

Імунні комплекси, крім зазначеного зв'язку з кількістю моноцитів, інших кореляцій не мали. Зв'язки IgG з IgA та IgM дещо посилюлися (+0,6522) і (+0,4263) відповідно, не змінивши, проте, статусу середніх, а позитивного зв'язку з T-супресорами не стало.

Посилилася зворотна кореляція між популяціями B- і T-лімфоцитів від середньої (–0,6466) до сильної (–0,8518), а рівень T-супресорів почав позитивно корелювати з рівнем T-хелперів (+0,6780).

Третє вимірювання гематоімунологічних показників (ще за тиждень) засвідчило посилення корелятивних зв'язків, що існували, появу нових залежностей, зміну характеру зв'язків як порівняно з першим, так і другим вимірюваннями.

Загальна кількість лейкоцитів корелювала з кількістю паличкоядерних (+0,7123), сегментоядерних (0,9906), еозинофілів (+0,8149), лімфоцитів периферичної крові (+0,8928), рівнем імунних комплексів (–0,6305), IgG (–0,6495), популяцією B-лімфоцитів (–0,6214), T-супресорами і T-хелперами (+0,7630 і +0,7801) відповідно.

Паличкоядерні лейкоцити мали прямі кореляційні зв'язки з рівнем сегментоядерних (+0,6758) та еозинофілів (+0,6553), причому останнього зв'язку не було виявлено ні у першому ні у другому вимірюваннях.

Рівень сегментоядерних лейкоцитів, що коре-

лював у першому вимірюванні слабим зв'язком з еозинофілами (+0,4586) і середнім — з моноцитами (+0,7538) та лімфоцитами периферичної крові (+0,6078), та такий, що у другому вимірюванні втратив усі ці корелятивні залежності, у третьому вимірюванні корелював із рівнями еозинофілів (+0,8376), лімфоцитів периферичної крові (+0,8303), імунних комплексів (-0,6443), IgG (-0,6645), IgA (-0,8043), популяції В-лімфоцитів (-0,6885), Т-супресорів (+0,7720) і Т-хелперів (+0,7528).

Кількість еозинофілів, що у першому вимірюванні мали слабкі кореляції з IgG (-0,4035) і IgM (-0,4292), у другому — середні з IgG (+0,6497), слабкі — з популяціями В-лімфоцитів (+0,4247) та Т-лімфоцитів (-0,4697), у третьому вимірюванні, крім вже зазначених зв'язків з іншими елементами формули периферичної крові, корелювали сильними зворотними зв'язками з рівнями імунних комплексів (-0,8012), IgG (-0,8745), IgA (-0,8201), IgM (-0,7459) та популяцією В-лімфоцитів (-0,8568). Слід відзначити динаміку змін кореляцій: кількості еозинофілів з IgG із слабким негативним через середній позитивний до сильного негативного; з популяцією В-лімфоцитів — від відсутності кореляції через слабкий позитивний до сильного негативного, а також втрату зв'язку із Т-лімфоцитами і появу сильного негативного — з IgA.

Рівень моноцитів, який мав сильні прямі кореляції у першому вимірюванні з елементами формули крові — загальною кількістю лейкоцитів (+0,7890), сегментоядерних лейкоцитів (+0,7538); середній — з кількістю лімфоцитів периферичної крові (+0,6054) і слабкий — з популяцією В-лімфоцитів (+0,3884), у другому — тільки слабкі негативні — з рівнем імунних комплексів (-0,4377) та Т-супресорами (-0,4288), у третьому вимірюванні ніяких корелятивних зв'язків не мав.

Кількість лімфоцитів периферичної крові, крім зазначених кореляцій з іншими елементами формули крові, тільки з другого вимірювання почала корелювати з Т-супресорами (+0,4493) і Т-хелперами (+0,5248), а у третьому вимірюванні ці зв'язки посилилися: з Т-супресорами — до (+0,6639), з Т-хелперами — до (+0,8489).

На підставі отриманих даних можна стверджувати, що вплив КМП перед опромінюванням приводить до наочних вірогідних змін у корелятивних зв'язках лейкоцитів, лімфоцитів та імунологічних показників.

У досліджуваній групі корелятивні зв'язки були різноманітнішими, дужчими. Деякі коефіцієнти кореляції порівняно з такими контрольної групи змінили характер зв'язку з прямого на зворотний, коефіцієнти збільшилися, відбиваючи посилення кореляції, виникли нові корелятивні залежності.

Наведені дані можна тлумачити як вияв протекторної властивості КМП щодо імуногематологічних показників хворих при проведенні курсу ПТ.

Отже, можна рекомендувати застосовувати КМП для поліпшення гематологічних та імунних показників при проведенні ПТ.

В.В. Степула, Л.П. Іванова, Л. І. Богданович Н.І. Рябченко, Л.В. Коротинська  
 Одеський обласний онкологічний диспансер  
 (Одеса)

### Комбіноване лікування ранніх стадій раку грудної залози з використанням органозберігальних операцій

### Combined treatment of early stages of breast cancer using organ-preserving surgery

Кількість захворювань на рак грудної залози (РГЗ) в Україні, як і в більшості країн світу, щорічно зростає. Ця недуга посідає перше чи друге місце у структурі захворюваності та смертності від злоякісних новоутворень серед жінок. В Україні кількість захворілих у 1998 році на 100 тис. жіночого населення становила 54,3, по Одеській області — 78,9.

У більшості випадків видалення грудної залози у зв'язку з РГЗ переживається дуже тяжко, бо є не тільки фізичною, але й тяжкою психічною травмою. Останнім часом завдяки впровадженню нових діагностичних методів спостерігається збільшення питомої ваги локалізованих форм РГЗ. Застосовувана при цій формі раку радикальна мастектомія є травматичною і супроводжується післяопераційними ускладненнями, що іноді призводять до функціональних порушень верхньої кінцівки та інвалідизації. Часто спостерігаються психічні розлади — від невротоподібних до депресій (у 10% випадків).

Прогрес у хірургічному лікуванні РГЗ ґрунтується на розробці органозберігальних та функціональних операцій, що становить безсумнівну психологічну, косметичну і соціальну перевагу порівняно з радикальною мастектомією за Холстедом.

Розробка комплексних схем терапії з використанням опромінювання в перед- і післяопераційному періоді лікування хворих на РГЗ з органозберігальними операціями надзвичайно актуальна. Розв'язання цієї проблеми дає можливість підвищити ефективність комплексного лікування при правильному доборі хворих із ранніми формами РГЗ.

Променева терапія є невід'ємним методом боротьби з даною недугою. Зрослі можливості методу дозволяють підвести досить високу дозу випромінювання, як до первинної пухлини, так і до регіонарного лімфатичного колектора і викликати тим самим повне і доволі глибоке ушкодження пухлинних клітин у зонах впливу.

У даний час у відділенні променевої терапії Одеського обласного онкологічного диспансеру

апробуються різні методики променевого лікування РГЗ при органозберігальних операціях. Матеріалом для аналізу послужили спостереження за 208 хворими, що перенесли такі операції у комбінації з променевою і хемотерапією за період від січня 1998 до грудня 2000 року. Застосовувалася перед- і післяопераційна радіотерапія: 31 хвора одержала курс променевої терапії (ПТ) за методикою Інституту медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України. У передопераційний період проводили великофракційну телегамматерапію: по 5 Гр за фракцію — 2 фракції на пухлину і 3 — на всю грудну залозу; на пахвові лімфовузли (ЛВ) по 4 Гр 5 днів. Таким чином, СОД на пухлину складала 25 Гр, на грудну залозу — 15 Гр і на пахвові ЛВ — 20 Гр. Через 24–48 годин хворим виконували хірургічну операцію в обсязі квадрантектomії з лімфаденектомією. Через 2–3 тижні після органозберігальної операції усім хворим опромінювали грудну залозу в РОД 2 Гр до СОД 50 Гр. Додатково на ложе пухлини підводили ще 10 Гр. Надключичні та парастернальні ЛВ опромінювали у класичному режимі фракціонування дози по 2 Гр 5 разів на тиждень до СОД 40 Гр.

Курс ПТ на грудну залозу в післяопераційному періоді у режимі класичного фракціонування дози (2 Гр до СОД — 50 Гр і додатково 10 Гр на ложе пухлини) проведено 177 хворим. Регіонарні ЛВ опромінювали в залежності від локалізації пухлини з РОД 2 Гр до СОД 40 Гр.

Променеве лікування проводили на апаратах дистанційної телегамматерапії АГАТ-Р і АГАТ-Р1.

При поширеному процесі (T2N1) хворі у післяопераційному періоді одержували від 4 до 6 курсів ад'ювантної поліхемотерапії (ПХТ).

Із загальної кількості хворих (208) померли 5. З них від генералізації процесу — 4 (у 2 осіб встановлено первинно-множинний рак, у 2 — метастази в печінку, легені та кістяк) і 1 хвора — від супутньої соматичної патології.

Метастази у кістяк виявлені у 3 (1,4%) хворих; у 2 (0,5%) — рецидив процесу у грудній залозі.

Як залежать результати лікування від методики опромінювання, стадії захворювання і ступеня диференціації пухлини, видно з табл. 1.

За ступенем злоякісності пухлин хворих розподілили таким чином: високодиференційований РГЗ — 27 (13%), помірнодиференційований — 147 (71%) і низькодиференційований — 34 хворих (16%).

У загальній кількості пацієнток (38–74 роки), яких ми спостерігали, превалювали хворі з 1-ю стадією захворювання — 108 осіб (52%). Про те, як залежали результати лікування від віку хворих, можна судити з табл. 2.

Таблиця 1 – Результати лікування РГЗ за різними схемами ПТ

Променева терапія	Стадія РГЗ	G1			G2			G3		
		Вижила	Метастази + рецидив	Померла	Вижила	Метастази + рецидив	Померла	Вижила	Метастази + рецидив	Померла
Післяпер.	1	15		1	69	1	2	14	1	1
	2	4		—	60	3	1	10	—	—
Перед- + післяпер.	1	4		—	8	—	—	6	—	—
	2	3		—	7	—	—	3	—	—

Таблиця 2 — Розподіл результатів лікування  
в різних вікових групах хворих

Вік (р.)	Вижили	Померли	Метастази і рецидиви
31-40	19	-	-
41-50	69	2	2
51-60	52	2	2
61-70	49	-	1
Старші 70	19	1	-

З табл. 2 випливає, що рецидиви захворювання виникли в осіб віком від 41 до 60 років і смертність спостерігали в тій же віковій групі: із загальної кількості пролікованих у 1998 році (44) на 2001 рік живі 42 пацієнтки. Трирічна виживаність становить 95%. Безрецидивний перебіг захворювання відзначено у 40 хворих (91%).

Таким чином, передопераційна з наступною післяопераційною ПТ є оптимальним методом лікування хворих на РГЗ. При органозберігальних операціях РГЗ ПТ дозволяє: підвищити аблас-тичність виконання оперативних утручань; подо-вжити терміни безрецидивного перебігу захворю-вання; проводити лікування осіб похилого віку.

В.В. Степула, Л.П. Іванова, Е.Г. Броварська  
*Одеський обласний онкологічний диспансер  
(Одеса)*

### **Досвід комплексного лікування хворих на рак підшлункової залози**

#### **Experience of complex treatment of patients with pancreas cancer**

Проблема терапії хворих на рак підшлункової залози (РПЗ) — одна з найменш розроблених у сучасній онкології. Незадовільні результати хірургічного лікування даної недуги спонукають до використання додаткових спеціальних методів.

Променева терапія (ПТ) РПЗ за ефективністю посідає друге місце після радикальної операції, однак її застосування утруднене занедбаністю процесу у багатьох уперше виявлених хворих, поганою візуалізацією, радіорезистентністю аденокарцином, частка яких складає 75–80% усіх пухлин даної локалізації.

Крім того, в зону опромінювання потрапляють такі життєво важливі органи, як кишечник, шлунок, печінка, нирки, спинний мозок. Для точності підведення дози у випадках післяопераційного лікування пацієнтам під час операції маркірували осередок танталовими дужками.

Хемопроменева лікування (ХПТ) починали через 14–18 днів після паліативної операції, за умови значного зменшення чи зникнення жовтяниці, поліпшення показників функції печінки. Лікування проводилося на фоні дезінтоксикаційної, імуностимулювальної та загальнозміцнювальної терапії в умовах стаціонару відділення променевої терапії.

Опромінювання виконували на апараті АГАТ-Р мультифракційно в статичному або ротаційному режимі після планування на комп'ютерній системі «Тонкий промінь». Вибір умов залежав від топометричних особливостей розташування осередку з урахуванням наявності максимальної дози в центрі пухлини — 100%; у 80% до зони входила прилегла клітковина з лімфовузлами.

При статичному режимі опромінювання проводили з 3 полів — переднього, заднього і правого бічного, при ротаційному — кут гойдання залежав від індивідуального розташування пухлини. Використовували класичне фракціонування (5 фракцій на тиждень) або мультифракціонування з інтервалом між сеансами 6 годин. Добова доза складала 2,5 Гр, СОД, яка підводилася за 3 етапи по 20 Гр кожний, — 60 Гр. Між етапами ПТ проводили 2 курси хемотерапії 5-фторурацилом (сумарно 500 мг, крапельно внутрішньо). Інтервал між етапами ПТ становив 14 днів (2 тижні).

Протягом усього курсу контролювали показники крові, здійснювали ультразвукові обстеження підшлункової залози, заочеревинних лімфовузлів, нирок.

У дослідженні ставилося завдання з'ясувати, чи впливає лікування:

- на тривалість і якість життя хворих;
- тривалість безрецидивного періоду;
- больовий синдром.

Протягом 1,5 року під спостереженням перебували 14 осіб: 9 жінок і 5 чоловіків віком від 36 до 69 років з діагнозом рак головки підшлункової залози T2N1 — 1 чол., T3N1 — 12, T4N1 — 1.

Панкреатодуоденальну резекцію за Шалімовим виконано 5 хворим, накладення холецистоеюноанастомозу — 8, оперативне втручання не проведено 1. Усі пацієнти приступили до ХПТ через 14–18 днів після операції, й усі відносно добре переносили ПТ і ХТ на фоні медикаментозної терапії. Терміни лікування було дотримано.

Постійно 1 раз у 7 днів виконували аналізи крові та контролювали печінкові проби і ферменти. При патологічних змінах в аналізах проводили медикаментозну корекцію.

У терміни до 1 року з 14 хворих помер 1. Більше 12 місяців прожили 9. Протягом 18 місяців живі 4 пацієнти після панкреатодуоденальної резекції за Шалімовим і ХПТ.

Ці результати були краще середньостатистичних при даній патології, якщо обмежувались тільки оперативним втручанням.

Отже, комплексне лікування хворих на РПЗ полягає в усунуванні тяжкого синдрому механічної жовтяниці дренажною операцією з наступними курсами ХПТ.

Таке комплексне лікування хворих на РПЗ порівняно з тільки оперативним втручанням збільшує тривалість безрецидивного життя, забезпечує стійке зняття больового синдрому.

В.В. Степула, Т.П. Іванцева  
О.Н. Жалинський, А.А. Самофал  
А.В. Живиця  
Обласний онкологічний диспансер  
(Одеса)

### **Застосування препарату природного походження (*Spirulina platensis*) у променевому лікуванні онкологічних хворих**

#### **Application of natural preparation (*Spirulina Platensis*) in radiotherapy of cancer patients**

Як відомо, нині близько 70% вперше виявлених хворих із злоякісними новоутвореннями у процесі лікування пухлини потребують застосування променевої терапії. Зростання відсотка виживаності онкопацієнтів після проведеного комбінованого чи поєднаного лікування означає збільшення кількості хворих із різними ускладненнями променевої терапії [1, 2].

Останнім часом за кордоном [3, 4] велику увагу почали приділяти лікарському супроводу зазначених методів, зважаючи на те, що індивідуалізація медикаментозного лікування таких пацієнтів протягом променевої терапії може підсилити ефект специфічного лікування та поліпшити якість їх життя.

Майбутнє сучасної онкології можна розглядати лише в контексті спільної співпраці хірурга, радіолога та терапевта, які у складі онкологічної робочої групи розробляють та реалізують індивідуальну концепцію лікування.

З 2000 р. ми започаткували використання *Spirulina platensis* — спіруліни, синьозеленої водорості — однієї з найдавніших рослин на Землі.

Спіруліна — багате джерело білка (60–70% протеїну), органічного заліза, мікроелементів (мідь, срібло, марганець, кальцій, калій, йод, селен, магній, натрій), майже всіх відомих нині антиоксидантів, які гальмують окиснювальні процеси, перешкоджають росту ракових клітин [5].

Спіруліна засвоюється організмом людини на 95% і, за даними ВООЗ, здатна захистити від багатьох відомих хвороб. Препарат нормалізує структурні метаболічні та функціональні зсуви, справляє імуностимулювальний, імуномодулювальний, ентросорбувальний, радіопротекторний вплив, підвищує фізичну та психічну працездатність, зменшує втомлюваність, поліпшує адаптацію організму до несприятливих факторів, сприяє виведенню інкорпорованих солей важких металів.

Проведені в Україні дослідження по визначенню шкідливості продемонстрували, що спіруліна належить до практично нешкідливих речовин (IV клас небезпечності за ГОСТ 19.01.76), які не справляють негативного впливу на організм за тривалого 10-місячного застосування [6].

До групи, що одержувала спіруліну, входили пацієнти зі злоякісними пухлинами грудної залози (25), легень (6), стравоходу (4), прямої кишки (8), яким проводили променево лікування у розра-

хункових дозах. Препарат спіруліни призначали за визначеною схемою (1,0 г 3 рази на добу за 30 хв до їжі) протягом 30–60 днів.

У групі спостереження відзначали поліпшення загального та психічного стану, зниження почуття тривоги, поліпшення сну. З боку клінічних та біохімічних досліджень крові була позитивна динаміка: нормалізація білково-вуглеводного та сольового обміну, збільшення гемоглобіну та кількості еритроцитів, підвищення імунітету. За даними УЗД була підтверджена гепатотропна дія спіруліни (позитивні зміни у структурі печінкової тканини). З боку легень спостерігалось поліпшення проникності альвеолярно-капілярної мембрани при пневмонітах.

На відміну від звичайної терапії (протимікробної, протизапальної, гемостимулювальної, седативної), застосування якої протягом променевого лікування може спричинити різні ускладнення у хворих [7], спіруліна не викликала жодних у спостережуваних пацієнтів. Позитивним фактором є й те, що препарат спіруліни є економічно доступним.

### **Література**

1. Злокачественные новообразования в СССР и союзных республиках / Под ред. Н.Н. Трапезникова и др. — М.: Медицина, 1989. — Ч. 1–2.
2. Sitton E. // *Oncol. Nurs. Forum.* — 1992. — Vol. 19, № 5. — P. 801–807.
3. Шпарук Я.В. // *Медицина світу.* — 1997. — № 3. — С. 160–165.
4. 9<sup>th</sup> International Symposium “Supportive Care in Cancer” (St. Gallen, Switzerland, 1997) // *Support Care Cancer.* — 1997. — Vol. 5, № 2. — P. 149–190.
5. Спіруліна — залог здоров'я і довголіття // *Провізор.* — 2000. — № 2. — С. 37–38.
6. Купраш Л.П. // *Медицина України.* — 1995. — № 3. — С. 46–48.
7. Мечев Д.С., Івчук В.П. // *Промен. діагност., промен. тер.* — 2000. — № 1. — С. 56–57.

В.В. Степула, Н.В. Тюева  
Л.П. Антонова, В.Т. Стоян  
Одеський державний медичний університет  
(Одеса)  
Одеський обласний онкодиспансер (Одеса)

### Радіомодифікація та імунотерапія в променевому лікуванні раку шийки матки

#### Radiomodification and immune therapy in radiotherapy for uterine cervix cancer

У структурі онкологічних захворювань рак шийки матки (РШМ) посідає 4-те місце після раку шлунка, органів дихання та шкіри, а в структурі онкогінекологічних захворювань — навіть 1-ше і має питому вагу до 50%. При цьому у 60–70% випадків хворобу виявляють у II–III стадіях. Безсумнівним є положення, що в лікуванні даної патології провідним методом є променева терапія. Але близько третини пацієток із місцево-поширеними формами РШМ, які одержали традиційну поєднану променеву терапію, мають високий ризик рецидивування внаслідок недостатньої чутливості пухлини. Віддалені результати терапії таких хворих продовжують залишатися невтішними [1].

Останніми роками поряд із традиційними методами все частіше застосовують методи хемопроменевого лікування, полірадіомодифікацію, імунотерапію, змінене фракціонування. Впровадження цих засобів дозволяє поліпшити результати лікування при мінімальних витратах і ускладненні процесу лікування [2, 3].

Протягом 1999–2000 років простежені наслідки лікування хворих з місцево-поширеними формами РШМ (ІІБ–ІІІ ст.), які отримували променеву терапію у поєднанні з радіомодифікаторами та імунотерапією.

Електронно-акцепторну сполуку метронідазол застосовано у 58 пацієток. Залежно від особливостей зростання пухлини використовували різні способи його підведення до новоутворення: 17 жінкам вводили 0,5%-ний розчин метронідазолу (метрогіл) інтратуморально з розрахунку 0,5–0,7 мл на 1 см<sup>3</sup> пухлини за 15–20 хв перед сеансом променевої терапії: на першому етапі — щоденно перед сеансами телегамматерапії, далі — двічі на тиждень перед внутріпорожнинним опромінюванням. У тих випадках, коли спостерігалися розповсюджені пухлини з розпадом на кратероподібні виразки, застосовували аплікаційний метод: за годину до сеансу променевого лікування вводили тампон, просочений розчином 2,0 г метронідазолу у 20%-ному димексиді, який поліпшує транспорт речовин через клітинні мембрани. Додатково отримували препарат «Імунофан», який має імунотерапевтичні та антиоксидантні властивості, 28 пацієток — у дозі 1 мл 0,005% внутрим'язово через день протягом 20 діб.

Поєднану променеву терапію проводили за класичною методикою: ТГТ у статичному режимі разовою дозою 2 Гр, на першому етапі з двох проти-

лежних полів до СОД 14–16 Гр, далі з чотирьох полів до СОД 42–44 Гр, почергово його з внутріпорожнинним опромінюванням РОД 5 Гр, СОД 50 Гр [2–4]. Безпосередній та віддалений ефекти порівнювали з результатами лікування 96 жінок з аналогічною поширеністю пухлини, які отримували лише променеву терапію.

У результаті вже на першому етапі лікування відмічався значний ефект: зменшення кров'яних виділень, болів. Порівняно з контрольною групою темпи та ступінь резорбції пухлини збільшилися на 20–25%. Але водночас посилювалися місцеві променеві реакції (епітеліт, цистит), які виникли у 4 (13,3%) хворих. Для зменшення частоти цих порушень у частини хворих до початку лікування починали проводити терапію препаратом «Імунофан». У групі жінок, які його отримали, променеві реакції на першому етапі лікування виникли лише у 1 хворій (3,6%), що не відрізнялося від контролю (4 випадки, 4,2%), а після повного курсу променевого лікування частота реакцій в цій групі була навіть дещо нижчою, ніж у контрольній (4 випадки, 14,3% проти 21 у контролі, тобто 21,9%).

Безпосереднє клінічне одужання після променевої терапії на фоні застосування метронідазолу склало 60,3% проти 42,7% після проведення лише променевої терапії. При інтратуморальному введенні препарату пухлини розсмоктувалися швидше, ніж при аплікаціях, але це можна пояснити також меншою вихідною поширеністю пухлин, більшою частотою екзофітних форм у даного контингенту хворих. Через 3–6 місяців після лікування результати застосування обох методик практично не відрізнялись. Аплікаційний метод, простіший технічно, краще сприймався хворими. Рецидиви виникли у 3 (5,2%) осіб через 14–20 місяців по завершенні лікування. Його віддалені результати поки що не простежені внаслідок недостатнього терміну.

Таким чином, радіомодифікація шляхом місцевого застосування метронідазолу у поєднанні з імунотерапією дозволяє поліпшити безпосередні результати лікування місцево-поширених форм РШМ без збільшення тяжкості та частоти променевих реакцій, посилення загальнотоксичних реакцій і поліпшити якість життя даного контингенту хворих.

### Література

1. Бохман Я.В. *Руководство по онкогинекологии*. — М.: Медицина, 1989.
2. Винницкая А., Евтушенко Г., Троицкая И. *Неоадъювантная химиолучевая терапия местно-распространенных форм рака шейки матки: Тез. докл. II съезда онкологов стран СНГ (Киев, 23–26 мая 2000 г.)* // Онкол. 2000.
3. Иванкова В.С., Галахин К.А., Евтушенко Г.В. и др. *Оценка эффективности предоперационной лучевой терапии рака шейки и тела матки на фоне использования радиомодификаторов* // Там же.
4. *Лучевая терапия злокачественных опухолей* / Под ред. Е.С.Киселевой. — М.: Медицина, 1996.

**Зміни ліпідного статусу після радикального комплексного курсу терапії раку яєчників як основа для розвитку пострадіаційної судинної патології**

**Changes of lipid state after radical complex course of therapy for ovarian cancer as a basis for development of post-radiation vascular pathology**

Із підвищенням загальної ефективності протипухлинної терапії й удосконаленням методів променевої терапії (ПТ) тривалість життя онкологічних хворих зростає. Все більшого значення набуває якість життя хворих як упродовж курсів протипухлинного лікування, так і після їхнього завершення й настання періоду стійкої ремісії чи повного одужання. Навіть у разі доброї переносності ПТ та відсутності видимих клінічно виражених променевих ушкоджень дія іонізуючої радіації може призводити до тривалих метаболічних порушень, що сприяють розвитку неонкологічних захворювань.

До віддалених наслідків дії іонізуючої радіації належать атерогенні зміни в судинах, в основі яких лежать порушення ліпідного обміну. Дані радіобіології і радіаційної медицини свідчать, що загальне опромінювання в різних дозах супроводжується розвитком атерогенних порушень у сироватці крові й тканинах опроміненого організму [1]. На жаль, проблема впливу ПТ на цей аспект метаболізму досі практично не висвітлена. Очевидно, ступінь впливу ПТ на ліпідний метаболізм залежить від її дози, величина якої зумовлена локалізацією, розміром і стадією пухлинного процесу. Зміни ліпідного статусу є предикторами розвитку атеросклеротичних змін судин із поглибленням патології серцево-судинної системи.

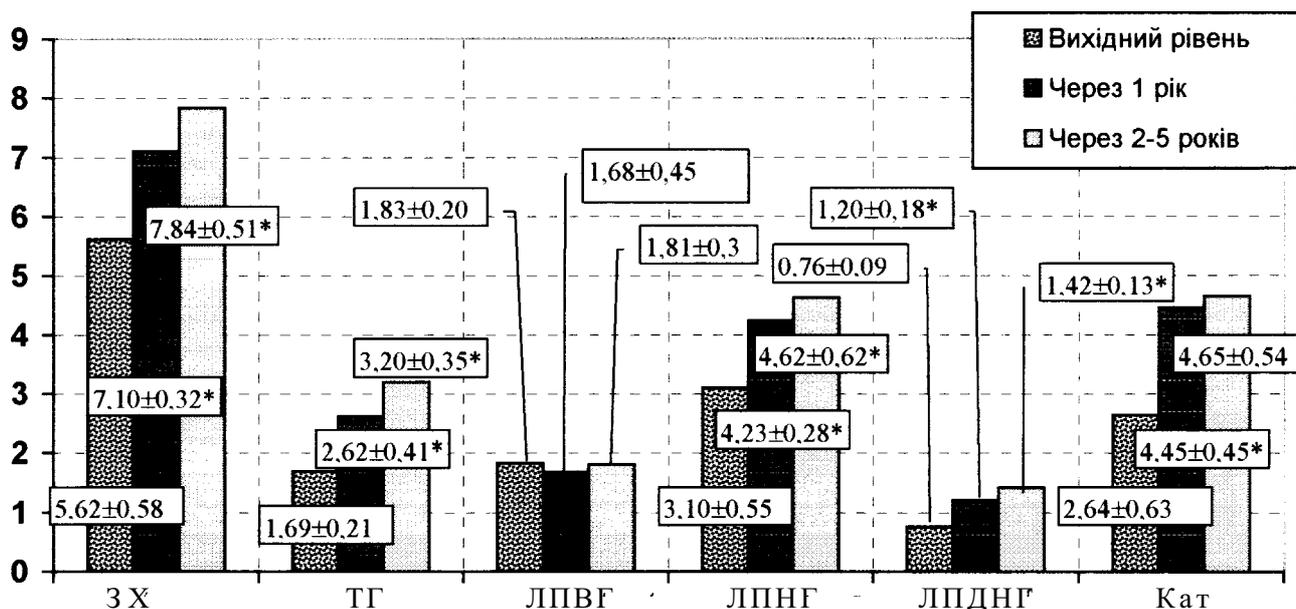
З огляду на зазначене вище, метою даної роботи було оцінити стан ліпідного статусу після радикального курсу протипухлинного лікування з

включенням ПТ у хворих на рак яєчників (РЯ) у проспективному дослідженні протягом 5 років. Зважали на те, що при цьому захворюванні застосовують ПТ впродовж тривалого часового періоду з опромінюванням практично всієї абдомінальної ділянки, в тому числі великих ділянок кишечника і печінки — органів, що відіграють головну роль у метаболізмі ліпідів.

Обстеження пройшли 36 жінок із гістологічно підтвердженим РЯ II–III ст. у віці 45–65 років. Комплекс протипухлинної терапії включав оперативне лікування різного обсягу, хемотерапію за схемами СР, САР і ПТ на всю черевну порожнину; опромінювання здійснювали в 2 яруси, зважаючи на те, що максимальний діаметр поля на апараті РОКУС-АМ не перевищує 20 см. Променеву терапію виконували в режимі класичного дробового фракціонування РОД — 2 Гр і 1,5 Гр відповідно у нижньому та верхньому відділах черевної порожнини, СОД складала 45–60 Гр і 30–40 Гр відповідно.

Рівні сироваткових ліпідів і ліпопротеїнів визначали у пацієнок після поставленого первинного діагнозу (вихідні показники), через 1 рік після початку лікування, а потім — при плановому щорічному обстеженні у стані стійкої ремісії (тривалістю не менше 2 років після останнього курсу опромінювання). У сироватці крові визначали вміст загального холестерину (ЗХ) і тригліцеридів (ТГ) ферментним методом за допомогою наборів фірми «Dia Sys Int» (Німеччина); вміст ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) після осадження ліпопротеїнів низької (ЛПНГ) і дуже низької густини (ЛПДНГ) гепарин-марганцевим реактивом. Вміст ЛПНГ та ЛПДНГ визначали за загальноприйнятими формулами [2]. Коефіцієнт атерогенності (Кат) розраховували за А.Н. Климовим [3]. Кров для тестів одержували з ліктьової вени після 12-годинного голодування. Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета програм «STATGRAPHICS».

Результати досліджень свідчать, що вихідні показники ліпідного профілю обстежених у цілому відповідали віковим популяційним стандартам (ри-



Динаміка рівня сироваткових ліпідів та ліпопротеїнів у хворих на рак яєчників

Примітка. \* — відмінності вірогідні відносно вихідного рівня.

сунок). Привертала увагу наявність в онкохворих цієї групи помірного підвищення (у межах верхньої межі норми) рівня ЛПВГ щодо середніх вікових популяційних показників [2, 4]. Істотні відхилення були відзначені лише у 2 жінок з обстеженої популяції (гіперліпопротеїнемія ІІа типу).

Променева терапія в комплексі протипухлинного лікування спричинила виражені гіперліпідемічні зрушення в усіх обстежених, про що свідчать показники, отримані через рік після початку лікування. Середні показники рівня ЗХ підвищувалися на 26% ( $p < 0,05$ ), ТГ — на 55%, а основна атерогенна фракція ліпопротеїнів — ЛПНГ — збільшувалася на 36%. Рівень антиатерогенної фракції ліпопротеїнів (ЛПВГ) на цьому фоні демонстрував тенденцію до зниження. В результаті значуще зростає холестериновий коефіцієнт атерогенності — приблизно на 70%.

Зафіксовані атерогенні зміни мали стійкий характер, про що свідчили показники хворих на РЯ, отримані в стані стійкої ремісії через 2–5 років після початку лікування. Зростання рівня ЗХ тривало і він перевищував вихідні значення вже на 40%, ТГ — на 90%, атерогенної фракції ліпопротеїнів ЛПНГ — на 50%.

Проте рівень атерогенної фракції ЛПВГ у період тривалої ремісії збільшувався, через що коефіцієнт атерогенності зростає не так значно і, практично незважаючи на підвищення ЗХ і ТГ, протягом усіх років дослідження приблизно був однаковим. Слід відзначити, що рівень даних гіперліпідемічних зрушень перевищував природні вікові зміни та добре відомі гіперліпідемічні зміни, викликані природною чи хірургічною менопаузою [4], що дає нам підставу вважати їх результатом дії комплексної терапії РЯ із застосуванням ПТ.

Таким чином, проведення радикальної програми протипухлинного лікування з включенням ПТ при РЯ спричиняло істотні стабільні атерогенні зміни в сироватці крові, які є основою розвитку кардіота церебрального атеросклерозу у даного контингенту хворих, що може значно вплинути на якість життя. Не викликає сумніву, що подібні зміни ліпідного обміну вимагають корекції використання гіполіпідемічних заходів. Однак через маловивченість дискусійною залишається проблема бажаного ступеня зниження рівня сироваткових ліпідів у онкологічних хворих та вибору гіполіпідемічних препаратів для даного контингенту.

У цілому, широкий спектр медикаментозних і немедикаментозних гіполіпідемічних методів лікування належить використовувати для модулювання ліпідного метаболізму, який порушується на фоні проведення спеціального протипухлинного лікування.

## Література

1. Москалев Ю.И. *Отдаленные последствия ионизирующих излучений.* — М.: Медицина, 1991. — 462 с.
2. *Лабораторное измерение липидов, липопротеинов и аполипопротеинов / Под ред. Н. Рифаи, Г. Варника.* — М.: Фармарус Принт, 1997. — 429 с.
3. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. *Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения.* — СПб., 1999. — 505 с.
4. Stevenson J.C., Crook D., Godsland I.F. // *Atherosclerosis.* — 1993. — Vol. 98. — P. 83–90.

Л.С. Терентьева, В.В. Шамбра, В.К. Спірко  
*Інститут очних хвороб і тканинної терапії  
ім. В.П. Філатова АМН України (Одеса)*

### **Розробка проблеми радіотерапії в офтальмоонкології**

### **Solving the problem of radiotherapy in ophthalmology**

Значну частину новоутворень ока та орбіти представляють високозлоякісні пухлини: меланоми, плоскоклітинний та базально-клітинний рак повік і кон'юнктиви, аденокарциноми і циліндромі слізної залози, саркоми тканин орбіти та ін.

Актуальною і складною проблемою офтальмоонкології є рання діагностика та радикальне лікування злоякісних пухлин ока, його придатків та орбіти. Прогноз часто несприятливий для збереження не тільки зору, а й життя хворого.

Променева діагностика і променева терапія в комплексній клінічній діагностиці й органозберігальному лікуванні новоутворень органа зору набувають особливо важливого значення.

Піонерами у розробці методу радіонуклідної діагностики у нашій країні була група вчених, очолювана Є.Д. Дубовим (1960–1969). Радіологічні дослідження проводили на базі НДІ очних хвороб ім. В.П. Філатова у понад 2000 хворих із різною онкологічною патологією органа зору із застосуванням радіоактивних  $^{32}\text{P}$ ,  $^{131}\text{I}$ , селенометіону-75 та ін.

Ми розробили методику радіофосфорної транс'юнктивальної індикації при внутріочних новоутвореннях, розташованих у задньому відділі ока. Даний метод є високоінформативним (до 98%) і дуже важливим щодо каламутних середовищ ока, коли офтальмоскопічне дослідження неможливе. Крім того, він дозволяє диференціювати внутріочну пухлину від запального процесу.

Відомо, що останніми роками одним із високовірогідних методів діагностики пухлин орбіти вважають комп'ютерну томографію (КТ), яка дозволяє візуалізувати як м'якотканинні, так і кісткові структури орбіти та прилеглих ділянок.

У результаті КТ-досліджень, проведених у 363 хворих із новоутвореннями орбіти на апараті фірми «Siemens», ми виявили певні характерні КТ-сепіотичні ознаки для злоякісних та доброякісних пухлин орбіти.

Завдяки застосуванню КТ була підвищена точність комплексної діагностики з 72 до 93% у разі злоякісних пухлин і з 79 до 97% — при доброякісних, що сприяло обґрунтованішому та більш успішному лікуванню. Крім того, КТ дозволяє визначити ступінь поширення пухлини в придаткові пазухи носа, в мозок, диференціювати псевдопухлину, ендокринний екзофтальм. Ці відомості дуже важливі для медичної реабілітації хворих.

Новоутворення повік, кон'юнктиви та рогівки становлять найчастішу патологію в структурі онкологічних захворювань органа зору. Більшість із них — це пухлини епітеліального генезу, рідше — меланоцитарні та м'якотканинні, у переважній більшості — злоякісні.

Аналіз віддалених спостережень понад 700 пацієнтів із пухлинами повік, кон'юнктиви і рогівки (7–12 років) дозволив дійти таких висновків: 1) найраціональніший метод лікування слід вибирати в кожному конкретному випадку залежно від гістогенезу, ступеня злоякісності, локалізації, розмірів пухлини; 2) при епітеліальних пухлинах великих розмірів доцільно проводити комбіноване лікування (кріодеструкцію поверхні пухлини з наступним b-опромінуванням), що дозволяє досягти кращих функціональних і косметичних результатів; 3) меланоцитарні пухлини даної локалізації потребують особливого підходу й тактики лікування. Локальна ексцизія небажана, бо є фактором ризику в плані погіршення прогнозу захворювання.

У разі меланоми епібульбарної локалізації проводили b-терапію за розробленими нами методиками, сумарні дози розраховували за допомогою комп'ютера залежно від товщини, гістогенезу пухлини та інших факторів. Був застосований комплект очних аплікаторів з радіонуклідами —  $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{106}\text{Ru}$ ,  $^{106}\text{Ra}$ ,  $^{90}\text{Y}$ . Близько 90% поверхневої дози випромінювання поглинається на глибині тканин ока в 4–5 мм, що є важливою перевагою над іншими видами іонізувального випромінювання при лікуванні епібульбарних новоутворень.

Ми розробили та науково обґрунтували спосіб комбінованого лікування пухлин повік та епібульбарних пухлин із застосуванням кріодеструкції та b-терапії. Спосіб полягає в проведенні 1–2 сеансів заморожування всієї поверхні пухлини (холодоагент — рідкий азот, апарат КО-04М), а потім — b-опромінування за допомогою комплексу очних аплікаторів ( $^{90}\text{Sr}$  та  $^{106}\text{Ru}$ ) за розробленими нами методиками фракціонування та розщеплення курсів — «надсумарний ефект» (300–700 Гр).

Експериментальні дослідження показали, що поверхневі шари пухлини під впливом холоду зазнають сухого чи вологого некрозу на глибину 1,5–2 мм, у клітинах глибших шарів пухлини активізуються мітотичні та метаболічні процеси, що сприяє підвищенню їх радіочутливості. Максимум цих змін припадає на 2–5-ту добу, що й спонукає починати b-опромінування пухлини за 2 дні після заморожування (ад'ювантний фактор).

Повну резорбцію пухлини спостерігали у 72% хворих, неповну — у 18%; у 10% — зростання тривало і у 6% з них (пацієнти з хірургічно видаленою пухлиною) було визначено генералізацію меланоми рогівки.

Одержані результати свідчать про високу ефективність комбінованої терапії злоякісних новоутворень повік, рогівки та кон'юнктиви ока. Лікування увеальних меланом є однією з найважливіших проблем офтальмоонкології, бо прогноз для життя за наявності даної пухлини є несприятливим — навіть після енуклеації смертність досягає 36–40% (А.Ф. Бровкіна с соавт., 1980; Л.С. Терентьева, 1978; А. Rees, 1976; Zimmerman et al., 1976–1981; Shields, 1988, 1991 та ін.).

Запропоновані методи органозберігального лікування внутріочних меланом — фотолазерокоагуляція, променева терапія, кріодеструкція та інші (А.Ф. Бровкіна, В.В. Волков, 1977; Stallard, 1966; Lommatsch, 1976–1980; Davidorf, 1977; Francois, 1971–1977) — дозволяють зруйнувати пухлину невеликих роз-

мірів, зберегти око, а в певній частині випадків і зір.

Відомо, що увеальні меланоми невеликих розмірів складають не більше 20–25%, тому актуальною є проблема органозберігального лікування пухлин великих розмірів, яку ми намагаємося розв'язати, розробивши методики сприятливішої комбінації лікувальних факторів впливу на пухлину залежно від локалізації, розмірів, клітинного типу, радіаційної чутливості та ін.

У даному повідомленні ми представили результати органозберігального лікування 815 хворих з увеальною меланомою (термін спостереження 3–13 років).

У разі злоякісної внутріочної меланоми органозберігальне лікування полягало у поєднаному застосуванні лазерної фотокоагуляції, b-аплікаційної терапії, кріодеструкції, що за певної розробленої нами методики дозволяє підвищити ефективність лікування («надсумарний ефект»), розширити показання (до 7–8 мм промінності пухлини) і поліпшити прогноз відносно життя (13% проти 36% після видалення ока). У цьому комплексі головна роль лікувального фактора належить b-терапії, а лазерна фотокоагуляція та кріовплив є ад'ювантними факторами, що підвищують радіочутливість пухлинної тканини.

Лікування виявилось успішним у 81% пацієнтів: повної резорбції пухлини було досягнуто в 27% випадків, неповної регресії — у 36, стабілізації розмірів пухлини — у 17,7, а продовження зростання спостерігали у 19,2%. Установлено, що найсуттєвіша характеристика радіаційних злоякісних клітин полягає у так званій залежності — «доза-ефект». В аналізі клінічного матеріалу особливістю цієї залежності було розуміння «ефекту» не як летального чи мутагенного впливу на клітинні популяції, а як так званого «клінічного ефекту». Найефективнішим виявився діапазон сумарних доз 1200–2000 Гр, які дають значний та виражений ефект у понад 73% (273 пацієнти).

Було визначено, що пухлини розміром до 7–8 мм з однаковою ефективністю піддаються b-терапії ( $^{90}\text{Sr}$ ), а починаючи з рівня промінності понад 7 мм, радіостійкість меланом значно зростає, що й впливає на підвищення прогресування пухлини.

Множинний регресійний аналіз виявив комплекс ознак, які дозволяють визначити найоптимальніші режими лікування.

У патоморфологічному дослідженні видалених очей зареєстровано, що ступінь променевого ушкодження був більшим у випадках веретенноклітинної та мішаної меланом, тобто радіочутливіших (на відміну від веретенноклітинної А–АВ та епітеліоїдної). Це виражалось розвитком великих ділянок сухого некрозу та вакуольною дегенерацією меланомних клітин.

Застосування для руйнування увеальних меланом  $\alpha$ -випромінювальних пристроїв із радіонуклідами  $^{125}\text{I}$ ,  $^{60}\text{Co}$ , лінійного прискорювача, протонного пучка є малодоступним і часто призводить до виникнення серйозних ускладнень: великих крововиливів, глауком, відшарування сітківки, променевої катаракти, променевого ушкодження тканин ока, орбіти і навіть головного мозку. Крім того, відзначаються випадки неповного руйнування пухлини, подальшого її зростання та

генералізації процесу.

Телегамматерапія мала велике значення у разі злоякісних пухлин орбіти після хірургічного втручання (аденокарциноми, саркоми, лімфоми). Отже, значення радіаційної медицини в офтальмології у даному повідомленні представлено далеко не повно, але й подана інформація свідчить про її цінність.

Актуальними та перспективними напрямками є: розробка науково обґрунтованих способів лікування злоякісних пухлин органа зору шляхом створення нових контактних моделей випромінювальних пристроїв на основі радіонуклідних джерел b- та  $\alpha$  (фотонного) випромінювання; розробка найдоцільніших та раціональніших режимів великого та динамічного фракціонування дози і курсів опромінення пухлин органа зору; створення ефективних дозиметричних програм опромінення; винайдення шляхів спрямованої радіочутливості пухлини; розробка способів інтракорпорального введення радіонуклідів та методів селективного підсилення радіоураженості пухлин органа зору.

Вкрай важливою є проблема реабілітації онкологічних очних хворих, розв'язання якої включає, насамперед, розробку питань ранньої діагностики, виявлення груп підвищеного ризику, активного органозберігального лікування, систематичного диспансерного спостереження, соціально-побутової та профілактичної реадаптації.

М.І. Хворостенко, М.В. Сембер  
Ю.М. Хворостенко, С.І. Чекан, Л.Л. Могільний  
Дніпропетровська державна медична академія  
(Дніпропетровськ)

### Прогнозування результатів комбінованого лікування раку шлунка

#### Prognosis of combined treatment for gastric cancer

Оцінка прогнозу та кінцевих результатів комбінованого лікування хворих на рак шлунка (РШ) — відповідальний момент при проведенні терапії. Цілком законно мірою, що хворий цікавиться прогнозом свого захворювання і природним є прагнення лікаря одержати об'єктивні критерії оцінки проведеного лікування.

Звичайно оцінка ефективності комбінованого лікування і прогноз перебігу захворювання ґрунтуються на клінічних спостереженнях, біохімічних показниках і морфологічних дослідженнях паренхіми пухлини. Стан її строми і навколишніх тканин та здатність до регенерації після променевої терапії, а тим більше в умовах «жорсткої» газової гіпоксії, не вивчені.

Нами проведено морфологічне дослідження 50 хворих, які перед операцією одержували променеву терапію в умовах «жорсткої» гіпоксії, та 30 — після опромінювання на повітрі. Контрольну групу склали 25 пацієнтів, оперованих без опромінювання.

Променеву терапію проводили за допомогою гамма-терапевтичних апаратів РОКУС і АГАТ-Р, у статичному режимі, використовуючи два зустрічні поля (абдомінальне і та паравертебральне) розміром від 14S16 см до 16S20 см на відстані «джерело-шкіра» 75 см через день по 4 Гр до сумарної осередкової дози 32 Гр на повітрі та 40–44 Гр в умовах гіпоксії.

У хворих перед та після проведення курсу передопераційного опромінювання здійснювали біопсію центральної та периферичної ділянок пухлини, матеріал фіксували у 10%-ному розчині формаліну, зневоднювали і занурювали у парафін. Зріз тканини товщиною 5–7 мкм забарвлювали гематоксилін-еозином, пікрофуксином за методом Ван-Гізона.

Проведені морфологічні дослідження строми раку шлунка без променевої терапії дозволили скласти уявлення про ті зміни, які відбуваються у сполучній тканині і безпосередньо пов'язані з гістологічною формою новоутворення.

Після проведеного променевого лікування в пухлині шлунка розвивалися морфологічні зміни, які в більшості випадків збігалися з описаними в літературі при лікуванні новоутворень інших локалізацій [1].

Деструктивні зміни паренхіми пухлини проявлялися наявністю великих осередків некрозу, вакуолізації цитоплазми окремих клітин, каріорексису та каріопікнозу. У строми були присутні осередки деструктивних і репаративних процесів. Дистрофічні зміни проявлялися набряком строми, розволокненням волокон і дистрофією фібробластів. Строма була незрілою, з переважанням аргірофільних волокон і вираженою клітинною реакцією.

Після променевої терапії в умовах гіпоксії зі збільшенням дози до 40–44 Гр виявлено виражені дистрофічні зміни у паренхімі пухлини аж до повного знищення ракових клітин. Реакція строми проявлялася наявністю осередкових змін із вираженими регенераторними процесами.

Однак у роботі основну увагу приділено кількісному вивченню клітинного складу строми, результати якого лягли в основу математичної моделі прогнозування наслідків комбі-

нованого лікування РШ.

На гістологічних препаратах визначали кількість нейтрофілів, еозинофілів, плазматичних клітин, лімфоцитів, зрілих фібробластів та фіброцитів.

Потім визначали різницю початкової кількості клітин всіх типів та їх чисельності на момент дослідження після опромінювання і обчислювали коефіцієнт зміни кількості клітин строми пухлини за формулою

$$K = (K_1 + K_2 + K_3 + K_4 + K_5 + K_6 + K_7 + K_8 + K_9 + K_{10}) / t,$$

де різниця кількості клітин у центрі та на периферії:

$K_1, K_2$  — на ділянках сполучної тканини довкола пухлинних тканин;

$K_3, K_4$  — у грануляційній тканині;

$K_5, K_6$  — у ділянках поєднаної, переважно лімфоїдної, інфільтрації;

$K_7, K_8$  — переважно плазмочитарної інфільтрації;

$K_9, K_{10}$  — на фіброзно-рубцевих ділянках грануляційної тканини;

$t$  — час від початку опромінювання до операції.

На спосіб прогнозування наслідків комбінованого лікування РШ є позитивне рішення Інституту промислової власності про видачу патенту на винахід від 14 листопада 2000 р. № 29527.

Аналіз показників коефіцієнта показав, що його величина у групі хворих, які одержували променеву терапію на повітрі, зумовлена збільшенням кількості фібробластів, лімфоцитів, фіброцитів. Тільки у випадках перстеноподібноклітинного раку величина коефіцієнта залежала від значного приросту плазматичних клітин.

У групі хворих, що одержували променеву терапію в умовах гіпоксії, величина коефіцієнта зумовлювалася збільшенням кількості фіброцитів, фібробластів, лімфоцитів і плазматичних клітин.

Зважаючи на те, що абсолютним критерієм ефективності лікування хворих є виживаність протягом визначеного терміну (не менше 3 років), значення коефіцієнта зміни клітин строми пухлини порівнювали з тривалістю життя пролікованого та прогнозували наслідки лікування.

При значенні  $K$  на рівні 4,27 і більше, у разі добре диференційованої аденокарциноми та на рівні 2,38 і більше за перстеноподібноклітинного раку тривалість життя пацієнта перевищувала 3 роки. Динамічні спостереження за станом здоров'я хворих на рак шлунка, пролікованих комбінованим методом, показали, що прогноз тривалості їх життя справдився у 80% осіб.

Таким чином, запропонований спосіб прогнозування наслідків комбінованого лікування РШ є об'єктивним і має досить високу точність.

Об'єктивний прогноз дозволяє своєчасно удосконалювати післяопераційну терапію і у такий спосіб сприяє подовженню життя хворих.

#### Література

Лушников Е. Ф. Лучевой патоморфоз опухолей человека. — М.: Медицина — 1977. — 328 с.

Т.І. Чеботарьова, Д.А. Лазар, В.П. Івчук  
Т.М. Валевахіна, О.Я. Главацький  
О.Г. Колеров  
*Київська медична академія післядипломної освіти ім.  
П.Л. Шупика (Київ)*  
*Київська міська онкологічна лікарня (Київ)*  
*Київський науково-дослідний інститут  
нейрохірургії (Київ)*

### **Роль променевої терапії в лікуванні злоякісних пухлин мозку**

#### **The role of radiotherapy in treatment of malignant brain tumors**

Щорічно в Україні реєструють близько 2400 хворих із пухлинами головного мозку (ГМ). Серед усіх первинних пухлин ГМ 60% є гліомами, більшість з яких — астроцити III–IV ст. злоякісності або мультиформні гліобластоми IV ст. Незважаючи на значний прогрес у хірургії, період виживання складає менше року, практично жоден із таких пацієнтів не виживає [1, 2].

Злоякісні пухлини головного мозку (ПГМ), маючи властивості, притаманні й іншим пухлинам організму людини, разом із тим істотно відрізняються від них. Характерними відмінними рисами пухлин мозку є:

1. Надзвичайно рідке метастазування в інші органи і тканини за межами центральної нервової системи. Винятком є медулобластома, що може метастазувати у лімфовузли, кістки, легені, а також високого ступеня злоякісності менингіоми, дисгерміноми, астроцити (метастази у легені, кістковий мозок). Поряд із цим, деякі ПГМ (медуло-, пінео- та епендімобластоми) схильні до поширення по субарахноїдальному простору головного і спинного мозку, що потребує застосування методики краніоспінального опромінювання [3, 4].

2. Зростання ПГМ відбувається усередині порожнини зі щільними кістковими стінками, що призводить до компресії нормальних структур мозку і перешкоджає циркуляції спинномозкової рідини, спричиняючи шлуночкову блокаду чи оклюзію субарахноїдального простору, створюючи тим самим додаткову небезпеку гідроцефалії і ще більшої компресії мозку.

3. Нарешті, локалізація пухлини відіграє головну роль у визначенні неврологічних ознак та симптомів. Провідними клінічними симптомами є випадання функції нервів, порушення психіки, ознаки підвищення внутрічерепного тиску. Особливості пухлинного росту ПГМ потребують індивідуалізації та диференціації лікувальних заходів.

Хоча хірургічне лікування хворих із пухлинами мозку прийнято вважати основним терапевтичним методом, часто виявляється неможливим радикально їх видалити не тільки через поширеність, але й небезпеку ушкодити життєво важливі структури мозку. Тому нерідко виконують лише часткове видалення пухлини, біопсію або тільки шунтування для ліквідації оклюзійного блоку спинномозкової рідини. У таких випадках для підвищення ефективності належить проводити додаткову променеву чи хемопроменеву терапію. Особливо незадовільними є результати хірургічного лікування хворих зі злоякісними гліомами III–IV ст. Інфільтративний характер їх росту,

включення в пухлинне розповсюдження функціонально і життєво важливих відділів ГМ робить чисто хірургічне лікування не виправданим. Більш того, самостійне оперативне втручання при більшості злоякісних ПГМ є недоцільним [2, 4]. Тривалість життя пацієнтів із ПГМ після хірургічного лікування складає 4–8 міс. [1, 2, 4].

У нашому дослідженні проаналізовані результати лікування 216 хворих на злоякісні ПГМ, з яких 6 отримали тільки хірургічне втручання, 72 — тільки променеву терапію (ПТ) і 138 — операції з наступним опромінюванням (таблиця). Залежно від гістологічної будови пухлини і топографо-анатомічних даних використовували різні методики ПТ. У разі пухлин I–II ст. злоякісності та локалізації пухлини в стовбурових структурах мозку застосовували 2–3–4 локальних поля. Величина разової осередкової дози (РОД) складала 2 Гр, сумарної (СОД) — 56–60 Гр. Розміри полів формували з урахуванням включення в опромінюваний об'єм 3–4 см за межами візуально зумовленої на КТ чи МРТ пухлини і подальшого зменшення поля на 1–2 см при досягненні СОД 40–45 Гр. При пухлинах III–IV ст., з огляду на біологічні особливості росту цих нейроектодермальних новоутворень (дифузна гліальна проліферація і відсутність чітких меж осередку ураження), виконували спочатку гомогенне опромінювання практично всього ГМ до СОД близько 40 Гр з наступним зменшенням полів до локальних розмірів пухлини і використанням 2–3 полів до СОД 60–65 Гр, РОД 2 Гр. Пухлини, що поширюються по субарахноїдальному простору (медулобластоми, пінеобластоми, епендімоми III–IV ст. злоякісності), опромінювали за краніоспінальною методикою. Сумарна осередкова доза на весь ГМ складала 30–36 Гр (РОД 1,6–2,0 Гр) і локально тільки на задню черепну ямку 20–24 Гр (РОД 2 Гр), тобто первинний осередок у дорослих одержував 60 Гр, у дітей — 56 Гр. Променовому впливу піддавали і весь спинний мозок від II–III шийного до II сакрального хребця, РОД 1,6–2,0 Гр, СОД 30–36 Гр. Дуже важливо чітко дотримуватися меж полів на рівні їхнього стику. Частина хворих одержувала ПТ за розщепленим курсом.

Окрему групу, дані якої не ввійшли в таблицю, склали 19 осіб із метастазами в ГМ. Множинні метастази у великій півкулі мали 17 пацієнтів (8 з дрібноклітинним раком легень, 3 з меланома, 5 з раком грудної залози, 1 з гіпернефромою), 2 — поодинокі метастази в мозочок (2 випадки раку грудної залози). Хворі цієї групи одержували паліативну променеву терапію РОД 3 Гр, СОД 30 Гр. У 18 осіб спостерігали безпосередній позитивний ефект — припинення головних болів, у 1 — без ефекту (меланома). Тривалість життя склала 6–14 місяців.

Радикальну програму ПТ у запланованих осередкових дозах виконували хворим із середніми показниками індексу загального стану за Карновським не менше 50–60.

Такі важливі специфічні і біологічні ознаки гліом ГМ, як міграція гліомних клітин та активний ангиогенез, хоч і характеризуються в більшості випадків абсолютно хаотичною васкуляризацією, пояснюють високий ступінь невдач локальних хірургічних втручань та низький ступінь ефектив-

ності неадекватного променевого і хемотерапевтичного лікування. Гліоми взагалі, та значно більшою мірою анапластичні гліоми, мають виражену здатність інфільтрувати навколишню мозкову тканину і поширюватися в мозку на великій відстані, зумовлюючи повну неефективність впливу локальної терапії на мігруючі пухлинні клітини. Тому хірургічне втручання, доповнюване адекватною променевою терапією, може значно продовжити життя пацієнтів, хоча рідко приводить до повного видужання. Усі хворі після самостійного хірургічного лікування загинули протягом 6 місяців. В той же час серед 72 осіб, що одержували ПТ з включенням достатнього об'єму опромінювання та із наступним поетапним зменшенням полів, живі 39, померли 33, з яких 12 прожили більше року. Усього прожили понад 1 рік — 58,6%, понад 2 роки — 39,4; 3 роки — 30,5%. Із 138 хворих, що отримували оперативне лікування в комбінації з ПТ в післяопераційному періоді, живі 94, померли 44, з яких 18 прожили понад 1 рік. Усього прожили більше 1 року 83,3%, більше 2 — 70,3; більше 3 — 68,1; 4–5 — 68%. Інвазивна природа гліомних клітин і неоваскуляризація пухлинного вузла, що їх супроводжує, є, можливо, основною ознакою швидкого рецидивування та резистентності до терапії. Отримані дані свідчать про те, що тільки операція, поєднана з раціональною методикою ПТ, зможе підвищити ефективність лікування хворих із ПГМ. Крім того, додаткове застосування хемопрепаратів, що гальмують ангиогенез пухлин і справляють цитостатичний вплив на пухлинні клітини, може бути певним підсилювальним агентом, який поліпшить результативність. Варіанти такого комплексного лікування випробовуються в нейроонкологічній практиці.

Отже, променева терапія, проведена в адекватному обсязі й дозах, особливо у комбінації з хірургічним видаленням пухлини, приводить до значного збільшення тривалості життя хворих із пухлинами головного мозку, покращення якості їх життя і повинна широко використовуватися в нейроонкології.

## Література

1. Ромоданов А.П. // *Нейрохірургія: Сб. научн. работ.* — К.: Здоров'я, 1992. — Вып. 25. — С. 3–9.
2. Осинский С.П., Щеглов В.И., Аннин Е.А., Гуляев В.Г. // *Укр. журн. малоінвазивн. та ендоскопічн. хірург.* — 1998. — Vol. 2, № 4. — С. 37–44.
3. Гальперин Э.К., Костайн Л.С., Тарбел Н.Д., Кан Л.Е. // *Лучевая терапия в детской онкологии.* — М.: Медицина, 1999. — С. 50–178.
4. Karlsson U.L., Leibel S.A. // *Phil.* — 1997. — P. 515–564.

Результати лікування хворих на злоякісні пухлини головного мозку

Нозологічна форма	Вид лікування			Разом	Прожили після лікування (р.)										Разом
	хір. ур. *	ПТ	хір. ур. + ПТ		ПТ					хір. ур. + ПТ					
					1	2	3	4	Σ	1	2	3	4	Σ	
астроцитома I-II ст.зл.	1	8	14	23	8	4	4	4	4	14	12	10	10	10	14
III-IV ст.зл.	4	16	61	81	10	6	6	6	6	50	43	43	43	43	49
злоб. гліома	1	12	19	32	5	4	4	4	4	14	10	10	10	10	14
саркома	-	2	4	6	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	4
мезогліома	-	4	9	13	3	3	3	3	3	6	6	6	6	6	9
епендіома	-	1	3	4	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3
олігогендрогліома	-	2	7	9	2	2	2	2	2	7	4	4	4	4	6
новоутворення злоякісне	-	26	15-ш	41	20	17	17	17	17	12	10	9	9	9	26
менингіома злоякісна	-	1	6	7	1	1	1	1	1	6	6	6	6	6	7
Разом	6	72	138	216	51	39	39	39	39	115	97	94	94	94	133

Примітка: \* — всі хворі після хірургічного лікування померли протягом 4–5 міс.; ш — накладання шунта; хірург. — хірургічне втручання; ПТ — променева терапія.

Г.Ю. Чорнай, М.Ф. Гавриленко

І.М. Репецька, Т.І. Лошак

Інститут онкології АМН України (Київ)

### Абсолютна та відносна дозиметрія фотонних пучків 6 MeV та 23 MeV лінійного прискорювача «Меватрон КД2»

### Absolute and relative dosimetry of 6 Mev and 23 Mev beams of linear accelerator «Mevatron-KD2»

Фотонне випромінювання лінійного прискорювача (ЛП) має принципово іншу сутність, ніж природний гамма-розпад ізотопу  $^{60}\text{Co}$ , і тому методичні підходи до калібрування пучків відрізняються від таких для  $^{60}\text{Co}$ . Гальмівне випромінювання ЛП — це результат радіаційної взаємодії високоенергетичних електронів із ядрами мішені. Спектр гальмівних фотонів не моноенергетичний, вони можуть мати будь-яку енергію, навіть початкову енергію електронів. Використання системи колімації пучка та його проходження крізь вирівнювальний фільтр поглинає низькоенергетичну компоненту спектра гальмівних фотонів, але водночас «забруднює» фотонний пучок низькоенергетичними електронами, що з'явилися в результаті взаємодії фотонів із матеріалом фільтра.

З огляду на це не рекомендовано описувати характеристики пучків фотонів за номінальною енергією пучка, запропонованою виробником. Тому якість (тобто енергетичні характеристики пучків як фотонної, так і електронної природи) належить описувати за глибиною максимуму іонізації та процентними глибинними дозами.

Нашою задачею було вивчення якісних характеристик 6 MeV та 23 MeV фотонних пучків ЛП Меватрон КД2 («Siemens», Німеччина) залежно від енергії променів, а також аналіз впливу геометричних умов опромінювання на форму кривих дозних розподілів.

Перед початком клінічних випробувань ЛП Меватрон КД2 для променевої терапії хворих був проведений комплекс вимірювань і тестів з метою калібрування 6 MeV і 23 MeV пучків фотонів. Вимірювання включали тестування якості пучків, тобто перевірку номінальної енергії та якості колімації ЛП. Ми отримали 1840 сканів і обчислили всі основні характеристики фотонних пучків: глибини максимуму іонізації, процентні глибинні дози, залежність потужності дози як функції енергії випромінювання і розміру поля, показники симетрії полів та рівень прогину дози по центральній осі пучка.

Процентні глибинні дози можна вимірювати різними способами. Найбільш очевидний — робити виміри одним детектором на різних глибинах уздовж центральної осі радіаційного поля. Але з ЛП трапляються випадкові флуктуації потужності дози під час опромінювання. Якщо вимірювання дози на глибині та дози у референтній точці рознесені у часі, це може спричинити помилки у визначенні процентних глибинних доз. Їх можна усунути за допомогою системи 2 детекторів — один із них розташований на фіксованій позиції у повітрі в межах радіаційного поля (монітор потужності дози), а інший рухається в об'ємі фантома.

Вимірювання виконували у водному фантомі Wellhoffer Dosimetrie WP700 (Німеччина). Для відносної дозиметрії використовували 2 іонізаційні камери IC-10 з робочим об'ємом  $0,125\text{ см}^3$ . Завдяки маленькому об'єму іонізаційних камер система має високе просторове розрізнення. Вимірювали у 3 ортогональних напрямках уздовж осей  $x$ ,  $y$  та  $z$ , узгоджених із системою координат ЛП. Рух іонізаційної камери у полі опромінювання уздовж осей  $x$ , здійснювали за допомогою спеціального підтримувального пристрою та автоматично контролювали програмним забезпеченням WP-700 v.3.20.02.

Процентні глибинні дози вимірювали з інтервалом 1 мм вздовж осі  $z$ . Позиціонування камери в центрі радіаційного поля виконували з похибкою, меншою 1 мм. Це забезпечувалося можливістю корекції на центральну вісь радіаційного поля, яку проводили перед кожним вимірюванням.

Для абсолютної дозиметрії використовували іонізаційну камеру типу «Farmer» із графітовими стінками дозиметра «Unidose E». Параметри камери наведені у табл. 1.

Таблиця 1 — Параметри іонізаційної камери, яку використовували для абсолютної дозиметрії

Параметр	Показник
Модел ь камери та серійний номер	PTW3004 C/A Farmer W30004-0159
Внутрішній радіус порожнини (мм)	3,05
Матеріал стінки камери, густина ( $\text{г/см}^3$ )	графіт 0,0655
Матеріал рівноосного ковпачка, радіус (мм), густина ( $\text{г/см}^3$ )	РММА; 3,0; 0,360

Камеру відкалібровано в одиницях повітряної керми. Для розрахунків поглиненої дози ми користувалися протоколом МАГАТЕ TRS 277 [1] та протоколом Нідерландської Асоціації медичних фізиків [2]. Поглинену дозу розраховували за формулами

$$D = M N_k C_{w,u} p_{ph} / p_d, \quad (1)$$

де  $M$  — відлік дозиметра з урахуванням похибки на різницю в температурі та тиску в умовах калібрування камери й умовах вимірювання;

$N_k$  — калібрувальний коефіцієнт камери у термінах повітряної керми;

$C_{w,u}$  — коефіцієнт похибки, що залежить тільки від типу іонізаційної камери та якості фотонного пучка.

$$C_{w,u} = (1-g) P_k S_{w,air} P_r, \quad (2)$$

де  $P_k$  — добуток коефіцієнтів, що мають відношення до радіаційних характеристик іонізаційної камери;

$P_r$  — добуток коефіцієнтів похибки, що використовуються для урахування умов вимірювання у водному фантомі пучка користувача;

$g$  — фракція енергії вторинних заряджених часток, що перетворюється у радіаційні втрати.

Використовувалися численні значення коефіцієнтів з протоколу Нідерландської Асоціації медичних фізиків. Така процедура дозволяє визначити поглинену дозу в референтних умовах із точністю не менше 3%, що відповідає міжнародним вимогам для лімітів похибок під час планування, підготовки та проведення променевої терапії.

Випромінювання ЛП має імпульсну природу. Рівень енергії та частота генерації гальмівного випромінювання залежать від багатьох конструктивних параметрів ЛП: матеріалу мішені, конструкції хвилеводу й енергетичних характеристик прискорювального електромагнітного поля. При проходженні біля ядер мішені електрони відхиляються від свого початкового напрямку в результаті кулонівських сил притягання. При цьому відбувається процес гальмування електронів із втратою енергії останніх і випромінюванням гальмівних фотонів. Інтенсивність гальмівного випромінювання, тобто втрата енергії електронів на ядрах мішені

прямо пропорційна  $Z^2$  атомному номеру матеріалу останньої [1, 3]. Для ЛП початкова енергія електронів, які бомбардують мішень, на 30% більша величини корисного виходу гальмівного випромінювання. Для Меватрон КД2, з максимальною енергією випромінювання 23 МеВ, енергія первинного потоку електронів складає 31 МеВ. При високих енергіях електронів, які бомбардують мішень, кут розсіювання гальмівних фотонів буде невеликим і переважна кількість фотонів слідуватиме в напрямку падаючих електронів. Такий пропускний тип мішені використовується в Меватрон КД2, тобто електрони бомбардують мішень з одного боку, а потік фотонів продукується з протилежного боку, проходить через первинний коліматор, вирівнювальний фільтр та систему коліматорів, що формують радіаційне поле. В результаті цих взаємодій фотонний пучок на виході не моноенергетичний, а завжди містить електронну компоненту. Завдяки цим ефектам енергетичні характеристики терапевтичних фотонних пучків отримують шляхом аналізу розподілів глибинних доз.

Однією з найважливіших характеристик радіаційних пучків є глибина максимуму іонізації чи глибина досягнення електронної рівноваги. Глибина електронної рівноваги зростає зі збільшенням енергії фотонів, так для 6 МеВ і 23 МеВ Меватрон КД2 вона складає 1,5 і 3,5 см відповідно. Ці виміри були здійснені в референтних умовах, при полі  $10 \times 10 \text{ см}^2$  і ВДП 100 см (відстань «джерело — поверхня фантома»). Для високих енергій, таких як 23 МеВ і більше, максимум дози для малих і середніх полів (від  $5 \times 5 \text{ см}^2$  до  $25 \times 25 \text{ см}^2$ ) збігається з максимумом іонізації, вимірним у референтних умовах, але для великих полів ці величини відрізняються. Так, для поля  $40 \times 40 \text{ см}^2$  максимум дози знаходиться на відстані 1,6 см, що значно ближче до поверхні. Цей ефект можна пояснити внеском у загальну дозу відносно великої компоненти низькоенергетичних фотонів і високоенергетичних електронів, які розсіюються від внутрішньої поверхні коліматора при проходженні 23 МеВ гальмівного випромінювання.

Величини процентних глибинних доз були виміряні й розраховані для всіх полів: мінімальне поле  $4 \times 4 \text{ см}^2$ , максимальне —  $40 \times 40 \text{ см}^2$ , із кроком зміни 1–2 мм. Глибина вимірювань дозових характеристик була не меншою 35 см.

Криві процентних глибинних доз розділяють на 2 частини: перша — це ділянка, де виконуються умови електронної нерівноваги, тут доза по відношенню до поверхні фантома зростає до глибини максимуму іонізації —  $D_{\text{макс}}$ ; друга частина кривої характеризується експоненціальною залежністю спадання дози від точки  $D_{\text{макс}}$ , для цієї частини кривої також можна застосовувати закон обернених квадратів. Найчутливіша частина кривої глибинних доз до конструкції коліматора — ділянка електронної нерівноваги. В матеріалі коліматора при проходженні фотонів високих енергій утворюються низькоенергетичні електрони, які деформують цю ділянку і збільшують процентну дозу в поверхневих шарах фантома. Особливо ця закономірність добре виражена при великих полях, починаючи з  $20 \times 20 \text{ см}^2$  і більше, коли внесок від розсіяного випромінювання сильно зростає. Ми отримали аналогічні результати для двох рівнів енергії 6 МеВ і 23 МеВ Меватрон КД2, що добре узгоджується з літературними даними [4, 5].

Система колімації пучка та вирівнювальні фільтри є основним джерелом розсіяного випромінювання, що формує внесок поглиненої дози у поверхневі шари опроміненої речовини, а також дози, яку отримує шкіра пацієнта. Проаналізувавши розподіл дози у поверхневих шарах фантома для оцінки дози на шкіру, ми вибрали глибину 3 мм. У табл. 2 наведені дані про процентні дози, отримані при вимірюваннях у водному фантомі на глибині 3 мм, відстані джерело випромінюван-

ня — поверхня фантома 100 см в залежності від енергії гальмівного випромінювання та розміру поля.

Таблиця 2 — Оцінка доз на шкіру в залежності від енергії фотонів та розміру поля

Енергія фотонних пучків (МеВ)	Доза на шкіру (%) в залежності від розміру поля (см)				
	5×5	10×10	15×15	20×20	30×30
6	63,2	64,3	65,6	77,1	89,7
23	37,1	41,9	50,3	55,1	60,9

Ми визначили якість 6 МеВ і 23 МеВ пучків фотонів у термінах відношення дози на глибині 20 і 10 см. Так, для 6 МеВ це відношення дорівнює 0,59 і відповідно для 23 МеВ — 0,66.

Це з точністю 2% узгоджується з літературними даними [3–5] для пучків фотонів аналогічної якості.

При оцінці процентних глибинних доз з метою вибору рівня енергії випромінювання для різних клінічних ситуацій важливим параметром є не тільки величина глибини максимуму дози, але й глибина знаходження 80 та 50% ізодози. Так, для референтних умов ВДП 100 см і поля  $10 \times 10 \text{ см}^2$ , 50% ізодоза знаходиться на відстані 15,4 см від поверхні фантома для 6 МеВ і 22,8 см для 23 МеВ.

Таблиця 3 — Глибини знаходження ізодоз для поля  $10 \times 10 \text{ см}$  на відстані 100 см

Енергія фотонного пучка (МеВ)	Глибина знаходження (см)		
6	1,5*	7,1**	16,1***
23	3,5*	10,2**	21,8***

Примітка. \* — процентна ізодоза 100%, \*\* — 80%, \*\*\* — 50%.

На підставі експериментальних даних, отриманих методами відносної й абсолютної дозиметрії та аналізу якісних характеристик пучків високоенергетичних фотонів, розроблена методика дозиметричного забезпечення променевої терапії фотонними пучками з енергіями 6 МеВ та 23 МеВ і створені атласи процентних глибинних доз для використання у клінічній практиці. Точність отриманих даних відповідає міжнародним вимогам щодо відносної та абсолютної дозиметрії гальмівного випромінювання високих енергій та є основою для забезпечення гарантії якості променевої терапії на лінійному прискорювачі.

## Література

1. Johns H.E., Cunningham J.R. *The Physics of Radiology*. — U.S.A., 1983.
2. *Code of Practice for the Dosimetry of High-Energy Photon Beams (NCS Report 2)*. — 1986.
3. Faiz M. Khan. *The Physics of Radiation Therapy (U.S.A.)*. — 1994.
4. *Absorbed Dose Determination in Photon and Electron Beams. An International Code of Practice, (IAEA)*. — Vienna, 1997.
5. Williams J.R., Thwaites D.I. *Radiotherapy Physics*. — Oxford: Medical Publications, 1994.
6. *Joint Working Party of the British Institute of Radiology and the Hospitals Physicists Association: Central axis depth dose data for use in radiotherapy // Br. J. Radiol.* — 1983. — Vol. 17, № 1. — Suppl. 1.

## Профілактика та лікування променевих ускладнень при хемопротеневій терапії рецидивів злоякісних лімфом

### Prevention and treatment of radiation complications at chemo-radiotherapy of malignant lymphoma relapses

За останні 10–15 років досягнуті значні успіхи в лікуванні злоякісних лімфом. Протеневу терапію (ПТ), як правило, комбінують із поліхемотерапією (ПХТ). Але, незважаючи на активне лікування, однією із важливих проблем залишається велика кількість рецидивів захворювання, що врешті-решт призводить до летального кінця.

Проведено аналіз 530 історій хвороб з різними рецидивами та їх ускладненнями при годжкінських (ГЛ) (247) та негоджкінських (283) лімфомах (НГЛ).

Переважає методом лікування спостережуваних рецидивів хвороби Годжкіна є реіндуктивна ПХТ (6–8 циклів за схемою МОРР, СНОР, ВЕАСОР-II АВVD та ін.) із подальшим опромінюванням осередків рецидиву в різних режимах, а у разі необхідності — консолідуєча хемотерапія.

Важливим у лікуванні рецидивів НГЛНСЗ є ПТ за будь-якого ступеня поширеності та клітинної форми лише на осередки ураження.

Лікування рецидивів НГЛВСЗ включає найтриваліший хемотерапевтичний вплив. У разі рецидивів III–IV ст. у 243 хворих проводили 6–8 циклів ПХТ разом із ЛТ на обрані зони.

Важливим фактором, який змінює лікувальну тактику, є перехід захворювання в стадію лейкомізації (12 осіб), а також лікування лімфобластної лімфосаркоми — застосування програми ОЛЛ.

Нерідко загальна поглинена енергія (сумарна інтегральна доза) в комбінації з ПХТ в організмі досягає значних величин, що призводить до виражених променевих змін, які є перешкодою для завершення комбінованого хемопротеневого лікування. Протеневі реакції у 15 хворих потребували спеціальних лікувальних заходів, а іноді — припинення терапії раніше, ніж буде підведена необхідна лікувальна доза. Завдаючи певного ушкодження пухлині, протеневий фактор та хемотерапевтичні препарати водночас різко пригнічують функцію захисних сил організму (місцевого, гуморального й клітинного імунітету).

Ми встановили певну залежність променевих змін від загальної інтегральної дози, одержаної при комбінованій ХПТ. З огляду на це ми застосували методи, спрямовані на корекцію основних показників внутрішнього середовища та нормалізацію життєво важливих функцій організму.

З метою профілактики купірування нудоти та блювання використовували антиеметики — метоклопрамід (церукал, реглан), навобан, зофран та латран вітчизняного виробництва, який часто застосовують у поєднанні з кортикостероїдами (метилпреднізолон та дексаметазон).

Попередні ПХТ і ПТ справляють токсичний вплив на гемопоез із розвитком мієлодепресії. У 21 хворого спостерігали агранулоцитоз, небезпечний щодо інфекційних ускладнень. У разі лейкопенії (145 осіб) застосовували гемостимулятори — лейкоген, продигіозан, зимозан, левамизол, тимоген, натрію нуклеотинат та ін. Проти ускладнень, спричинених цитостатичною цитопенією з тромботичним геморагічним синдромом, використовували трансфузії тромботичної маси. Єдиним патогенетичним і насправді

ефективним лікуванням глибоких цитопеній слід вважати застосування цитокінів. Для профілактики гранулоцитопенії (67) використовували GM-CSF (Leucosmax) чи G-CSF (Neupogen). У разі поєднання GM-CSF та IL-3 відбувається мобілізація двох ростків кровотворення — збільшення гранулоцитів і тромбоцитів. Стимуляторами тромбопоезу є IL-6–IL-11. Проти анемії (286) призначали еритроцитарну масу, іноді відмиті еритроцити. У випадках приєднання аутоімунного компонента, який підсилює цитопенію, доцільно застосовувати глюкокортикостероїди (преднізолон, дексаметазон, триамцинолон). Для профілактики й лікування мієлосупресії червоного ростка використовували еритропоетин, еритрогестим і рекормон.

Відзначена токсична дія на шлунково-кишковий тракт (9 хворих) із розвитком ускладнень (стоматити, ентерити, діареї, нудоти, блювання). За підтвердження кандидозних уражень слизових оболонок застосовували нізорал, ністатин, амфотерицин В, амбізом, орунгал. Для лікування токсичного ентериту призначали сандостатин, а при доведеному дисбактеріозі — сухий колібактерин, лактобактерин, біфікол, біфідум-бактерин форте.

Симптоматична терапія включала антигістамінні, спазмолітики, седативні, протизапальні. У разі кардіотоксичної дії під впливом головним чином антрациклінів (адриаміцин, епірубіцин, рубоміцин) і дуже рідко внаслідок ефекту циклофосфаміду, етопозиду, теніпозиду використовували засоби, які поліпшують обмінні процеси в серцевому м'язі (АТФ, ККБ, рибоксин, піридоксин, панангін, калію оротат). При загостренні ішемічної хвороби серця — коронаророзширювальні (нітронг, сустан та ін.).

При ураженні легень (11) — призначали ПТ+ПХТ з блеоміцином, циклофосфаном, що спричиняло явища легеневої токсичності та подальший розвиток пульмоніту, який завершується фіброзом. Для лікування використовували кортикостероїди, антибіотики, вітаміни групи А, С, Е, цитомек, актовегін. Прояви токсичної дії на шкіру (еритема, протеневі епітеліти, виразки, склеротичні зміни) потребували припинення лікування. Для їх профілактики призначали препарати, що поліпшують мікроциркуляцію (троксевазин, гепарин, ніотинову кислоту і глівенол, обколвання лідазою почергово з гепарином, електрофорез із лідазою, а також актовегін, солкосерил, вобензим, вобемігос, біовіт, пропес). Больовий синдром купірували анальгетиками, блокадами, препаратами кальцію у випадках метастазування в кістки (боніфос, аредія).

При розвитку токсичних гепатитів (32) застосовували дезінтоксикаційну терапію: поліглюкін, ентеросорбенти, гемосорбцію, вітамінотерапію, антиоксиданти, гепатопротектори, білкові препарати, в тому числі лактосорбал, амінокислоти, кровозамінники.

Проведені дослідження показали ефективність комплексних препаратів, застосовуваних для профілактики прихованих хемопротеневих ушкоджень у лікуванні уражень хворих, які одержували ХПТ, чим була знижена кількість ускладнень і збільшена тривалість ремісій, а також поліпшена якість життя пацієнтів.

Т.П. Якимова

Інститут медичної радіології

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

### Радіочутливість раку грудної залози різної гістологічної структури

#### Radiosensitivity of breast cancer with different histological structure

Рак грудної залози (РГЗ) посідає перше місце за частотою серед усіх злоякісних пухлин у жінок, а проблема його лікування є досить складною і далекою до розв'язання [1–3]. Успіх лікування раку даної, як і інших локалізацій, залежить в основному від трьох чинників: біологічних властивостей пухлини, резистентності організму та способу лікування [1, 4–7]. Серед різних методів лікування променевої терапії (ПТ) належить значне місце, її використовують у 80–90% випадків. Але, незважаючи на багатий досвід фахівців, докладно не з'ясовано, які саме пухлини і наскільки є радіочутливими, а які — ні, та які у них біологічні властивості.

Метою дослідження стало з'ясування ступеня радіаційного ушкодження пухлин для визначення необхідності використання променевої терапії при раках різної гістологічної структури та ритмів такої терапії.

Нами вивчено біологічні властивості 485 пухлин при РГЗ, з них — 240 до променевої терапії, а 245 — після ПТ різними ритмами опромінювання. Променеву терапію виконували у ритмі класичного фракціонування (по 2 Гр за сеанс 5 разів на тиждень, до сумарної дози 55 Гр на пухлину і 48–50 Гр на регіонарні лімфатичні вузли), великого фракціонування (5 Гр за сеанс, всього 5 разів, до сумарної дози 25 Гр на пухлину і 20 Гр на регіонарні лімфатичні вузли) та суперфракціонування (80 Гр за 1 раз). Операцію виконували після променевої терапії класичним методом на 14–21-шу добу в міру затухання променевих реакцій. Після променевої терапії великими фракціями операцію проводили на 1–2-гу добу, як і після використання суперфракціонування. При вивченні променевого патоморфозу брали до уваги гістологічну структуру пухлин, частоту їх метастазування у регіонарні лімфатичні вузли, мітотичну активність, наявність псевдокапсули, радіочутливість, яку оцінювали за розробленими нами критеріями [8].

Нами встановлено, що найпоширенішою формою РГЗ є протоковий рак та протоковий, поєднаний з часточковим, — 25,58 і 25,00% відповідно. Значно рідше зустрічається скірозний рак — 13,05%. Інші гістологічні форми РГЗ реєструються лише у 1–3% випадків кожна. Величина пухлин становить найчастіше в середньому від  $2,41 \pm 0,43$  до  $3,32 \pm 0,43$  см і є найбільшою при колоїдному раці —  $4,2 \pm 0,8$  см. При урахуванні кількості метастазів при раках різної гістологічної структури встановлено, що найчастіше метастазує саме колоїдний рак (у 55%). При ньому найбільша кількість уражених метастазами лімфатичних вузлів — 6–12, тоді як при раках іншої гістологічної структури метастази виявляють у 2–3, рідше — у 5–6 лімфатичних вузлах. За нашими даними, при колоїдному раці 5–10-річна виживаність є середньою — 55% хворих, що суперечить даним літератури, де вказується, що рак цієї гістологічної структури має сприят-

ливий перебіг. Ми з цим згодні, але доти, доки він не прометастазував. А потім екранізація пухлинних клітин слизом робить його недосяжним для імунологічних захисних реакцій, променевої та хемотерапії. Гістологічна структура метастазів колоїдного раку відрізняється від первинної пухлини і частіше менш диференційована. Це стосується не тільки колоїдного раку, а й пухлин іншої гістологічної структури. Часточковий рак метастазує у 39% випадків, а 5-річна виживаність при ньому дорівнює 67%. Протоковий рак також помірно часто метастазує — у 36%, а 5-річна виживаність при ньому становить 82%. Раки інших гістологічних структур метастазують у 20–29% випадків. Найменша кількість хворих із метастазами реєструється при раці Педжета — 11,12%, при якому визначено й найбільшу 5- і 10-річну виживаність — 98%. Помірна виживаність спостерігається при папілярному (75%), медулярному (68%) і криброзному (67%) раках.

Найгірші показники виживаності виявляються при скірозному раці, коли 5-річна виживаність дорівнює лише 38,46%. Низька вона і при аденокарциномах та раках із плоскоклітинною метастазією — 50,0%. За наявності вираженого променевого патоморфозу пухлин та повної регресії виживаність протягом 5–10 років дорівнює 59,57% і 69,24% відповідно. При слабкому променевому патоморфозі цей показник низький — 36,36%.

Таким чином, променеве ушкодження має певне значення для виживання, але не таке важливе, як можна думати. Важливішими є біологічні властивості пухлин, такі як їх величина, наявність метастазів у лімфатичні вузли, тобто стадія, яка, в свою чергу, залежить від швидкості росту, мітотичної активності, стромальних імунних реакцій та інших чинників.

Результати цих досліджень дозволяють зробити висновки, що променева терапія в доопераційному періоді необхідна, але, враховуючи низький рівень радіочутливості РГЗ, треба добиватися не повної регресії пухлини, а лише зниження її біологічних властивостей і вдосконалення ритмів та методів променевої терапії з наступною післяопераційною хемотерапією. Променевий патоморфоз залежить від гістологічної структури новоутворення. Найменшим він є при колоїдному і протоковому раках. При першому дистрофічні зміни в клітинах не виявлені у жодному випадку, при другому — у 25,49%. При медулярному раці, який є низькодиференційованим, ступінь дистрофічних змін максимальний і виявляють їх у 100% випадків. За рахунок значної радіочутливості цей рак має досить високий рівень виживаності — 68%. При криброзному раці дистрофічні зміни виявлені у 67%, при плоскоклітинному — у 57,14% і виживаність при цих гістологічних формах близька до кількості випадків ураження променевим лікуванням — 67,5% та 50,0% відповідно.

При раках із значним ступенем променевого патоморфозу та при повній регресії пухлин дистрофічні зміни пухлинних клітин виявляються у 58,54% випадків. Це можуть бути раки з наявністю низькодиференційованого компонента: часточковий, протоковий, тубулярний.

Стосовно радіочутливості метастазів раку грудної залози, у жодному випадку, при жодній гістологічній структурі ми не мали їх повної регресії та значних дистрофічних змін.

Гістологічна структура метастазів не завжди подібна первинній пухлині і, як правило, значно менше диференційована. В основному це солідні мало диференційовані розростання клітин із значною кількістю ДНК в ядрах. Це вже пухлини, які мають інші морфофункціональні властивості, ніж первинні пухлини.

Слід також зазначити, що рак грудної залози в однієї людини має одну гістологічну форму. Як правило, це лобулярний; частково — протоковий рак, або колоїдний; частково — лобулярний; частково — скір. Аденокарцинома часто має широку середину з будовою шкіру, слабо радіочутливу, а по периферії — низькодиференційований рак, і виживаність при цьому низька.

Отже, при променевому лікуванні раку грудної залози традиційним методом дрібного фракціонування протягом 25–28 днів повна регресія пухлин настає лише у 6%, а значна — у 45%. Тобто тільки 51% РГЗ помірно радіочутливий. Зважаючи на це, слід призначати променеву терапію всіх гістологічних структур в операбельних випадках великими фракціями, при використанні яких спостерігаються найкращі результати комбінованої та комплексної терапії — у 82,43% хворих 5-річна виживаність у стані клінічного одужання, порівняно з 56,46% при лікуванні у передопераційному періоді дрібними фракціями та 64,04% у хворих, першим етапом лікування яких була операція. Використання суперфракцій променевої терапії у передопераційному періоді поступається результатами концентрованому променевому лікуванню і 5-річна виживаність при цьому методі дорівнює 68,75%.

При врахуванні біологічних властивостей пухлин нами встановлено, що при стадії T1N0M0 5-річна виживаність дорівнює 90%, при T2N0M0 — 83,33, T1-2N1M0 — 71,11, T3N0M0 — 68,22%, при більш розповсюдженій T3-4N1M0 — 56,76, T1-2N2M0 — 42,11, T1-4N0-2M1 — 0%. При розмірах пухлини до 1 см 5-річна виживаність становить 82,76%, до 2 см — 72,06%, до 3 см — 67,83%, до 4 см — 48,48%, до 5 см — 90,0%, більше 5 см — 25,00%.

Пухлини до 1 см краще не опромінювати, при них немає ефекту ні при якому ритмі променевої терапії, а розміром до 2–3 см краще опромінювати великими фракціями, більші 3 см — середніми або великими фракціями, якщо це операбельні випадки. При пухлинах менших розмірів ефекту від дрібних фракцій немає.

За наявності метастазів у одному лімфатичному вузлі виживаність знижується до 65,22% порівняно з випадками їх відсутності, а ураження більше трьох лімфатичних вузлів знижує 5-річну виживаність до 41,18%, коли ж метастази у 5 і більше лімфатичних вузлах, шанс вижити мають тільки 17,65% хворих.

Отже, використання променевої терапії є обов'язковим у схемі лікування РГЗ II–IV стадій. При всіх резектабельних раках будь-якої гістологічної структури найефективнішим способом променевого лікування є велике фракціонування. Радіочутливими є раки: медулярний, плоскоклітинний та низькодиференційовані інших гістологічних структур. Колоїдний РГЗ зовсім нечутливий до променевої терапії, але його

метастази можуть бути низькодиференційованими і піддаватися променевому впливу. Низькою радіочутливістю відрізняється скір. Для РГЗ іншої гістологічної структури характерна помірна радіочутливість і метою передопераційного променевого лікування має бути девіталізація, а не повна регресія пухлини.

## Література

1. Баженова А.П., Островцев Л.Д., Хаханашвили Г.Н. Рак молочной железы. — М.: Медицина, 1985. — 269 с.
2. Демидов В.П., Островцев Л.Д., Волкова М.А. и др. Рак молочной железы // Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными новообразованиями: Рук-во для врачей. — М.: Медицина, 1989. — С. 207–234.
3. Хмелевский Е.В. // *Вопр. онкол.* — 2000. — Т. 46, № 2. — С. 167–171.
4. Якимова Т.П. // *Мед. радиол.* — 1979. — № 11. — С. 8–15.
5. Якимова Т.П., Таран Н.М. // *УРЖ.* — 1995. — Т. III, вип. 3. — С. 223–227.
6. Якимова Т.П., Костя П.І. // *УРЖ.* — 1999. — Т. VIII, вип. 1. — С. 104–105.
7. Halverson K., Perek C.A., Kuske R. et al. // *Amer. J. Clin. Oncol.* — 1992. — Vol. 15, № 2. — P. 851–857.
8. Якимова Т.П. *Морфологические критерии оценки эффективности лучевого лечения и прогноза при раке молочной железы // Информ.* — К., 1986. — 2 с.