

Проф. М.І. Пилипенко —
головний радіотерапевт МОЗ України

Структура захворюваності на рак в Україні й променева терапія Structure of cancer morbidity in Ukraine and radiotherapy

*There are three kinds of lies:
lies, damned lies and statistics.*

Benjamin Disraeli [1]

Сьогодні є важливим проаналізувати структуру захворюваності на злоякісні новоутвори населення України для планування необхідної кількості й типів радіотерапевтичних апаратів для забезпечення всіх хворих радіотерапією відповідно до світових стандартів.

Відомий факт — характер і зміст протоколу лікування залежать від нозологічної форми, морфології та стадії захворювання. Призначення, тип і обсяг радіотерапії як складової лікувального процесу для конкретного хворого також визначається цими чинниками. Тож, маючи відповідні дані, можна досить коректно розрахувати кількість і тип радіотерапевтичних установок, потрібних, щоб забезпечити всіх хворих адекватною радіотерапією.

Проаналізовано такі документи:

Статистика раку в Україні 1992–1997 рр. Київ, 1998;

Рак в Україні, 2000–2001. Бюлетень Національного канцер-реєстру України. Київ, 2002;

Показники діяльності радіологічної служби України в 1995–1997 рр. (Довідник). Київ, 1998.

Для досягнення поставленої мети необхідні дані про абсолютну кількість хворих за окремими локалізаціями чи типами новоутворів за рік і тенденції зміни захворюваності протягом деякого періоду.

Загальна захворюваність на злоякісні новоутвори в 1997 р. та 2000 р. становила відповідно 314,4 та 325,1 випадків на 100 тис. населення.

На жаль, абсолютна кількість хворих, як загальна, так і за окремими нозологічними формами, наведена в аналізованих документах тільки за 1997 р.

Виявились деякі непевності й суперечності в названих документах.

Так, у 1997 р. до 1 року померли 38,2 % усіх первинних хворих, при тому що 51,0 % перебували на обліку 5 і більше років, що в сумі становить майже 90 %. Незрозуміло, чи означає це, що ми почали гірше діагностувати онкозахворювання, але зате добре лікуємо ранні стадії? На це не схоже, бо спеціальне лікування отримали в 1997 р. 59,8 % хворих, а в 2000 р. — 59,1 %.

Щодо радіотерапії, то як єдиний метод її отримали 20,3 %, а разом з хемотерапією (радіохемотерапією) — 24,9 % хворих. Цьому суперечать дані, наведені в Показниках діяльності радіологічної служби за 1995–1997 рр., де вказано кількість осіб, які отримали у 1997 р. радіотерапію — 106 343 хворих, що складає 66,8 % від усіх, хто первинно захворів

у цьому році (159 233).

Щодо структури захворюваності та її динаміки за окремими формами злоякісних процесів. Порівняно захворюваність у 1997 та 2000 роках.

Частота захворюваності на більшість форм новоутворів за названих проміжок часу змінилася мало. Так, наприклад, для найпоширеніших пухлин ($^0/_{00\ 000}$) у 1997 і 2000 р., відповідно, вона становила:

бронхів та легень — 45,4 та 43,5;

шкіри — 39,1 та 40,9;

шлунка — 30,3 та 30,1;

ободової кишки — 17,0 та 18,8 і т.ін.

Але необхідні пояснення, чому знизилася показники захворюваності на рак грудної залози з 53,7 до 31,5; на рак тіла матки — з 22,5 до 12,1; на рак шийки матки — з 18,2 до 9,8; на рак яєчників — з 16,2 до 8,3 та рак передміхурової залози — з 17,3 до 10,1. Цілком зрозуміло, що в природі настільки значних змін захворюваності на тяжкі недуги, як злоякісні новоутвори, за такий короткий проміжок часу не буває.

Попри виявлені складності зі статистикою раку в Україні, зроблена спроба бодай орієнтовно оцінити необхідну кількість апаратів.

Введено поняття коефіцієнта використання методу за певної форми захворювання, величина якого варіює від 0, наприклад, за раку ободової кишки, при якому радіотерапія в класичних формах практично не використовується, до 2, наприклад, за раку шийки матки, при якому використовують дистанційну радіотерапію в поєднанні з брахітерапією. При розрахунках виходили зі світового стандарту — для одного апарата 500 хворих на рік [2].

З урахуваннями деякої непевності й неповноти наявної статистики раку в Україні теоретична потреба виглядає так:

необхідна загальна кількість апаратів для радіотерапії — 243;

з них ікс-терапевтичних — 41;

брахітерапевтичних — 48;

апаратів для дистанційної мегавольтної терапії — 154;

з них лінійних прискорювачів — 20.

Література

1. Disraeli B. Quoted by: Twain M. An autobiography of Mark Twain. Neider C., ed. New York, NY: Columbia University Press, 1955; chapter 29.
2. Протоколи променевої терапії. — Харків, 2000.

М.І. Пилипенко

Інститут медичної радіології

ім. С.П. Григор'єва АМН України

(м. Харків)

Брахітерапія: нагадування відомого чи прогрес?

Brachytherapy: recollection of the known or progress?

Брахітерапія (БТ) — це безпосереднє чи контактне опромінювання клінічної мішені радіоактивним джерелом закритого типу.

Позитивними якостями й перевагами БТ перед

дистанційною радіотерапією є:

можливість більш концентрованого й прецизійнішого опромінювання клінічної мішені;
збереження навколишніх здорових тканин;
істотне поліпшення локального контролю пухлини.
До кінця 50-х років минулого століття БТ широко використовувалась, позаяк ще не існувало телегамматерапії (та прискорювачів), а вимоги до захисту радіологів були не такими жорсткими.

В історії БТ можна виділити кілька наріжних подій, які визначали прогрес у цьому виді радіотерапії:

1898 р. — відкриття радіо (Марія та П'єр Кюрі, Нобелівська премія);

1900 р. — започаткування лікування радієм-226;

1910 р. — впровадження паризького методу БТ;

1914 р. — розробка стокгольмського внутріпорожнинного методу БТ;

1934 р. — створення манчестерської системи (R. Peterson; H. Parker; I. Meredith);

1953 р. — введення принципу афтелодінгу з цезієм-137 та іридієм-192 (Henschke a. Hilaris);

1965–1966 рр. — розробка паризької системи (Pierquin, Chassagne, Dutreix).

До БТ належать:

внутріпорожнинне;

внутріпросвіткове;

ендоваскулярне;

поверхневе та

інтерстиціальне опромінювання.

Перші чотири варіанти носять ще назву контактного опромінювання.

Розрізняють також БТ з тимчасовою чи незворотною аплікацією джерела.

Застосовують сучасну БТ при пухлинах голови та шиї, язика, стравоходу, шлунка, бронхів та легені, піхви, шиї та тіла матки, сечового міхура, прямої кишки, простати й груді. Метод може бути ефективним також при саркомах м'яких тканин.

Першими проблемами, які постали при впровадженні в клініку БТ, були обчислення дозних розподілів, створення стандартних схем розміщення джерел та радіаційний захист персоналу.

В подальшому розробляли показання до БТ, оптимізували розміщення джерел у просторі й часі, поліпшували радіаційний захист персоналу.

Новітня БТ —

це дистанційні апарати;

використання мініатюрних джерел;

комп'ютеризована дозиметрія;

нові технології;

диференціювання потужності дози;

комбінування з іншими методами терапії;

нові показання;

тимчасові (радій-226, цезій-137, іридій-192) та незворотні (йод-125, золото-198, паладій-103) імплантації джерел;

використання технологій високого рівня інтелектуальності.

Новітня БТ має три рівні складності:

базовий (фіксовані точки, стандартні аплікатори, фіксована геометрія);

розширений (індивідуальні аплікатори, відповідні мішені, що відповідають органам ризику точки);

рівень індивідуалізованих тривимірних комп'ютеризованих умов проведення процедур на всіх етапах.

Н.О. Артамонова, О.В. Масіч,
Ю.В. Павліченко, А.Г. Шепелєв,
Л.В. Пантеєнко

Інститут медичної радіології

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

Національний науковий центр

«Харківський фізико-технічний інститут»

Сучасний стан радіаційної терапії: Наукометричні дослідження

Present state of radiotherapy: the study of the state of science

Досягнення сучасної радіаційної онкології пов'язані, насамперед, з розробкою нових медичних технологій комплексного лікування онкологічних хворих. Вивчення стану радіологічної допомоги таким пацієнтам у розвинутих індустріальних країнах (США, Великобританія, Японія, Франція, Німеччина та ін.) показує, що майже 70 % усіх онкологічних хворих одержують променево-терапію, а найчастіше йонізувальне випромінювання використовують при раці 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 в радіаційній онкології набуває особливої уваги та актуальності.

Переважає більшість пов'язаної з онкологією інформації нині доступна через Інтернет. Тому було проаналізовано інформативність світових електронних ресурсів.

З цього погляду певний інтерес становить аналіз праць з радіології та радіобіології за 1980–2001 рр., які зберігаються в БД ІНІС (МАГАТЕ). Загалом проаналізовано 94 991 документ за такими науковими напрямками медичної радіології й радіобіології: променево-діагностика — 47 291 (49,8 %), променево-терапія — 29 058 (30,6 %), дозиметрія — 6 926 (7,3 %), радіобіологія — 6 163 (6,5 %), променево-патологія — 3 402 (3,6 %), професійний радіаційний вплив — 2 152 (2,3 %).

Оскільки переважна більшість наукових документів присвячені питанням променевої діагностики, цей інформаційний масив було проаналізовано детальніше.

Структуризація масиву за типами наукової документації відображена на рис. 1. Переважна частина інформаційного масиву складається з 38 091 наукової статті (59,2 %). За типами документи розподі-

ляються таким чином: праці конференцій — 14 166 (22,0 %), книги — 9 329 (14,5 %), наукові звіти — 908 (1,4 %), дисертації — 579 (0,9 %) і патенти — 233 (0,4 %); решта документів, електронні — 1 055 (1,6 %).

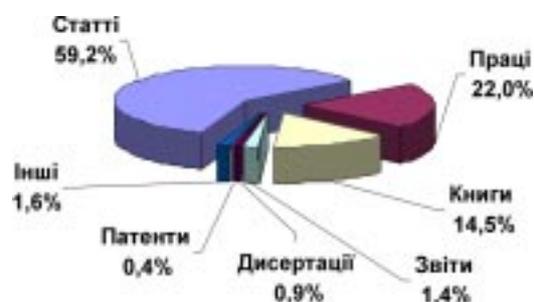


Рис. 1 — Структура інформаційного масиву за типами наукових документів

Далі проаналізовано масив з 29 058 публікацій щодо питань променевої терапії. Провідними країнами в даному напрямку є США (7 439 праць, 18,2 %), Японія (6 401, 15,6 %) та Німеччина (4 923, 12 %). На інші 25 країн припадає 25 % публікацій.

Структуризація масиву за типами наукової документації відображена на рис. 2. Переважна частина інформаційного масиву складається з 31 343 наукових статей (58,9 %). За типами документи розподіляються таким чином: праці конференцій — 12 113 (22,8 %), книги — 4 806 (9 %), наукові звіти — 2 608 (4,9 %), дисертації — 571 (1,1 %) і патенти — 186 (0,3 %) та ін.

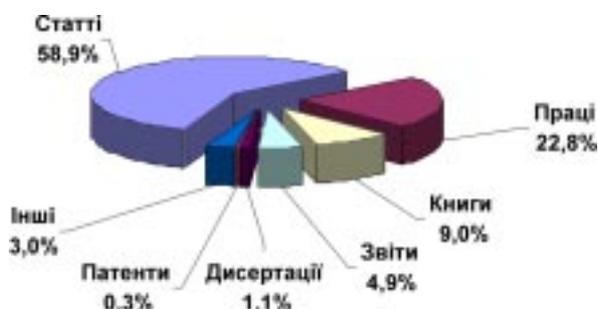


Рис. 2 — Структура типів публікацій з променевої терапії

Динаміка розподілу публікацій з питань променевої терапії злоякісних новоутворів (рис. 3) за 20 років свідчить про те, що картина не була гармонічною. Кількість друкованих праць з 1980 р. (1584) зростала до 1988 р. (2607), а потім зменшувалася і в 2000 р. становила 1298 документів. Окремо були розглянуті показники за кожною локалізацією. Так, кількість публікацій щодо раку геніталій збільшувалася з 1980 р. (150) до 1987 р. (194), а потім зменшилася і становила у 2000 р. усього 43 праці. Питання променевої терапії пухлин голови активно розробляли з 1980 р. (57) до 1987 р. (105), а потім кількість публікацій стабільно утримувалася на рівні 40–60 на рік.

Променевій терапії онкологічних захворювань нирок і печінки присвячено дуже мало праць, до того ж їх кількість порівняно з 1980 р. (30 і 14) знизилася в 2000 р. до 7 та 11 відповідно. Відзначається

сплеск публікацій щодо раку грудної залози й раку легень лише в 1990 р. (129 і 128 відповідно); на сьогодні активність знизилася до 66 — з раку грудної залози та 46 — з раку легень. Кількість публікацій, присвячених пухлинам простати, щитоподібної залози й травного тракту, стабільно падає.

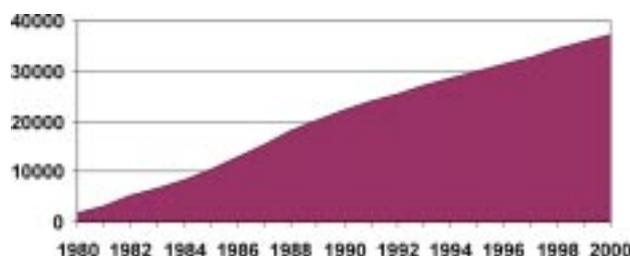


Рис. 3 — Динаміка публікацій з питань променевої терапії злоякісних пухлин за 20 років

Найбільше — 6 692 (72,2 %) — друкованих матеріалів висвітлюють питання дозиметричного обґрунтування і планування променевого впливу на пацієнтів. Їх виконано в 9 країнах: Японії (17,8 %), Німеччині (15,0 %), США (11,3 %), СРСР (8,8 %), Росії (6,1 %), Іспанії (4,1 %), Великобританії (3,5 %), Україні (3,1 %) та Франції (2,4 %).

Таким чином, аналіз дозволив констатувати: променева терапія посідає друге місце (49,8 %) серед публікацій з радіології; в інформаційному масиві домінують наукові статті (58,9 %), далі йдуть праці конференцій (22,8 %), книги (9 %), наукові звіти (4,9 %), дисертації (1,1 %) і патенти (0,3 %). Науковими проблемами променевої терапії займаються у 36 країнах світу, провідними серед яких є США (18,2 %), Японія (15,6 %) та Німеччина (12 %). Динаміка розподілу публікацій з питань променевої терапії злоякісних утворів дозволила виявити зміни кількості публікацій, яка при раці геніталій знизилася; раці голови — активно розроблялася з 1980 по 1987 р., а нині стабільно тримається на одному рівні; нирок і печінки — стабільно залишається дуже малою; щодо грудної залози та легень — сплеск публікацій був лише у 1990 р., а на сьогодні активність знизилася; простати, щитоподібної залози і травного тракту — кількість публікацій стабільно падає.

Н.О. Артамонова

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

Інноваційна діяльність у радіаційній терапії

Innovation activity in radiation therapy

Провідні країни світу мають розвинуту національну інноваційну систему, а світові країни-лідери оцінюються навіть як цілісні інноваційні суспільства. За останні п'ятдесят років 80 % технічних інновацій виникло саме у таких країнах.

Україна має значний науковий потенціал у галузі медицини, який при створенні умов для його розвитку може стати підґрунтям для виведення галузі на ви-

щий рівень, однак це можливо лише за умови дотримання цілісності інноваційного циклу від ідеї до використання нововведень у практичній медицині. Підвищений інтерес учених-медиків до патентного захисту результатів своєї наукової діяльності підтверджується наявністю передумов до активізації процесу комерціалізації в медичній галузі.

Інформативним показником інноваційної діяльності медичної галузі є патентна статистика. Тому проведено аналіз розвитку винахідницької діяльності в променевої терапії за 1997–2001 рр. Це дозволило відібрати 320 патентів з 16 країн світу, в тому числі за роками: 1997 р. — 14,7 %, 1998 р. — 17,5 %, 1999 р. — 15,0 %, 2000 р. — 28,1 %, 2001 р. — 24,7 %.

Патентна активність заявників була найвищою в таких країнах: США — 69 патентів (21,7 %), Австралія — 60 (18,7 %), Міжнародне — 59 (18,4 %) та Європейське патентні відомства — 43 (13 %).

Більш інтенсивна інноваційна діяльність винахідників відзначена у 2000–2001 рр. (28,1 та 24,7 % охоронних документів відповідно). Треба відзначити тенденцію до збільшення кількості патентів за системою РСТ у 2000–2001 рр. (WO — 36, ЕРО — 28), що складає 31,9 % від загальної кількості патентів загалом.

За підсумками аналізу патентної ситуації були визначені особливості тематичної структури. Так, розробці систем з променевої терапії присвячено 53 % патентів, способам променевої терапії — 17,4 %, плануванню променевої терапії — 13,7 %, радіомодифікації — 9 % та дозиметрії — 6,9 %.

Для визначення патентної ситуації з променевої терапії тематичну структуру патентного масиву було розглянуто в динаміці за 1997 р. (рис. 1) і 2001 р. (рис. 2). У результаті аналізу було встановлено, що в 1997 р. перші три місця посіли такі напрямки, як розробка систем з променевої терапії (37 %), радіомодифікації (17,4 %) та планування ПТ і дозиметрії (по 15,2 % кожний) (див. рис. 1).

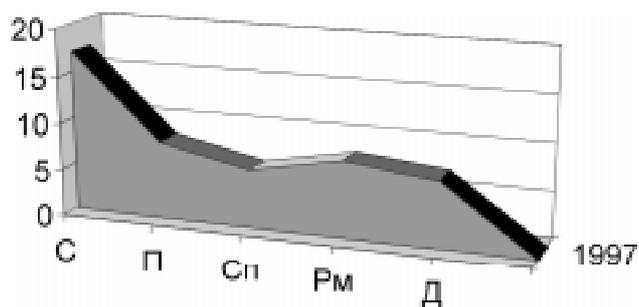


Рис. 1 — Розподіл патентів за тематикою у 1997 р.: С — системи; П — планування променевої терапії; Сп — спосіб; Рм — радіомодифікація; Д — дозиметрія

Розподіл патентів у 2001 р. виглядає інакше. Так, перші два місця посіли такі напрямки, як розробка систем з променевої терапії (52,6 %) та способи променевої терапії (25 %) (див. рис. 2).

Аналіз і систематизація патентного масиву документів за тематичною структурою патентних інновацій, які розробляють провідні організації та фірми,

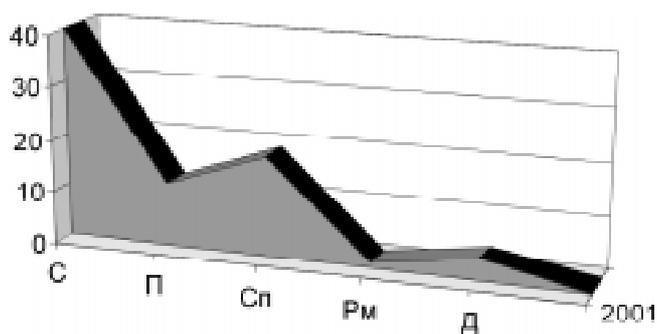


Рис. 2 — Розподіл патентів за тематикою у 2001 р.: С — системи; П — планування променевої терапії; Сп — спосіб; Рм — радіомодифікація; Д — дозиметрія

дозволив виявити найпрогресивніші. Серед них можна виділити «Photoelectron Corp.» — 11 патентів з різних проблем удосконалення систем для променевої терапії, присвячених здебільшого розробці пристроїв для локальної терапії.

При докладнішому розгляді масиву патентів за тематикою було встановлено таке. Для планування променевої терапії злоякісних пухлин необхідно оптимізувати фізико-технічні умови опромінювання осередку пухлинного процесу і схеми фракціонування дози. У даному напрямку запропоновано 13,7 % інновацій, сутність яких полягає в новій комбінації виду випромінювання з дозою і часом; оптимізації радіаційного впливу з дозиметричним контролем. Широкі дослідження ведуться у напрямку розробки нових радіомодифікувальних засобів, які дозволяють змінити пошкоджувальні ефекти йонізуювальних випромінень у пухлинних і нормальних тканинах як у бік підсилення, так і у бік послаблення. Такі дослідження завершилися створенням 9 % інновацій.

Сучасні системи для променевої терапії передбачають дозиметричний контроль, який запроваджують у процесі проведення променевої терапії. На захист цього напрямку спрямовано 6,9 % охоронних документів (ЕР № 1064051, 1020204 та ін.).

Резюмуючи сказане вище, можна констатувати, що проведений науковометричний аналіз патентної ситуації з проблем променевої терапії дозволив встановити тенденції розвитку інноваційної діяльності: розробкою винаходів за даною проблемою займаються 16 країн світу; за останні роки зросла винахідницька активність (з 14 до 26 %); найбільша патентна активність відзначена у США (21,7 %), Австралії (18,7 %); підвищилася активність патентовласників щодо широкого патентування своїх патентів через Міжнародне (18,4 %) та Європейське патентні відомства (13 %); більша кількість інновацій присвячена розробці систем з променевої терапії (53 %), способам променевої терапії (17,4 %) та її плануванню (13,7 %), радіомодифікації (9 %) і дозиметрії (6,9 %); на сучасному етапі розвитку проблеми променевої терапії інтенсивно розробляються системи променевої терапії (52,6 %) та її способи (25 %); провідними фірмами-патентовласниками є фірми США: «Photoelectron Corp.» (11 патентів з удоско-

налення систем для променевої терапії, більшість яких присвячена розробці пристроїв для локальної терапії), «Wisconsin Alumni Res. Found» (6 патентів з різних проблем удосконалення пристроїв).

Л.М. Барановська, Г.Д. Бендюг
Інститут онкології АМН України (м. Київ)

Радіосенсибілізувальна дія комплексу мікроелементів та їх вплив на імунний статус при променевій терапії хворих на рак грудної залози

Radiosensibilizing effect of microelement complex and its influence on the immunity at radiotherapy for breast cancer

Відомо, що можливості променевої терапії (ПТ) обмежуються відносною радіорезистентністю пухлин, зумовленою їх гетерогенністю, а також толерантністю навколишніх тканин. Розробка методів впливу на пухлину з урахуванням біологічних особливостей кінетики розмноження злоякісних клітин, а також пошук ефективних засобів, які обмежують негативну дію опромінення на імунну систему, залишається перспективним напрямком [1, 2].

Останнім часом особливу увагу онкологів привернули краплі Береш Плюс (КБП) — водний розчин макро- та мікроелементів, з'єднаних координаційними зв'язками з органічними молекулами-носіями. Вони відомі своєю здатністю підвищувати функції імунної системи [3, 4]. Крім того, деякі мікроелементи, які входять до складу КБП (Zn, Mg, Cu, Fe), а також аскорбінова кислота мають виражену антиоксидантну дію [5]. Експериментальним шляхом встановлено, що під впливом комплексу мікроелементів (КМ) збільшується проліферативна активність, а отже, й радіочутливість клітин пухлини. Така здатність КМ дозволяє віднести цей препарат до активних радіомодифікаторів із радіосенсибілізувальним ефектом [6, 7].

Досліджували 81 хвору на рак грудної залози (РГЗ) ІІб — ІІв ст. поширеності пухлинного процесу, які отримували ПТ, з них 48 пацієнток основної групи впродовж усього курсу ПТ приймали КМ (по 20 крапель 3 рази на день під час їжі). Крім цього, вони отримували аскорбінову кислоту (добова доза 1,5 г за 3 прийоми). Контрольну групу склали 33 хворі, яким проводили лише дистанційну ПТ (ДПТ).

Середній вік хворих основної групи складав $57,6 \pm 5,2$ року (35–82 роки), контрольної — $57,4 \pm 4,8$ (36–76 років). У всіх пацієнтів був цитологічно або гістологічно верифікований аденогенний рак різного ступеня диференціювання.

Опромінення хворих проводили на апараті РОКУС за розщепленою методикою, разова осередкова доза (РОД) на грудну залозу (ГЗ) та шляхи лімфовідтоку складала 2,3–2,5 Гр 5 разів на тиждень; сумарна осередкова доза (СОД) на ГЗ — 60 Гр, що відповідало 98–106 од. ЧДФ (час–доза–фракція), 45–50 Гр — на шляхи лімфовідтоку: надключичні,

підключичні та аксилярні лімфовузли, це відповідало 83–92 од. ЧДФ. При локалізації пухлини у медіальних квадрантах ГЗ додатково опромінювали парастернальні лімфовузли: РОД 2,3–2,5 Гр 5 разів на тиждень, сумарно — до 45 Гр (відповідно 83 од. ЧДФ).

Клінічні спостереження показали, що пацієнти, які отримували КМ у процесі лікування, краще переносили ПТ: прояви токсичності згідно зі шкалою EORTC/RTOG (нудота, слабкість, підвищена стомлюваність, вегетосудинна дистонія та погіршення показників гемодинаміки) були менш виражені й не перевищували ІІ ст. токсичності: так, токсичність І ст. була відзначена у 10 з 48, а ІІ ст. — у 5 з 48 пацієнток досліджуваної групи. В контрольній групі її прояви були вираженішими й спостерігалися значно частіше: так, І ст. була відзначена у 21 з 33, а ІІ ст. — у 7 з 33 хворих. Крім того, застосування КМ зменшувало прояви шкірних променевих реакцій, імовірно, внаслідок нормалізації трофіки тканин. Так, променеві дерматити в контрольній групі, тобто у хворих, які не приймали КМ у процесі лікування, спостерігалися частіше й були більш вираженими: вологий дерматит у контрольній групі мав місце у 8 хворих з 33, тоді як в основній групі його спостерігали у 7 з 48.

При застосуванні КМ спостерігали тенденцію до зменшення частоти та вираженості міелосупресії, а при низькому рівні лейкоцитів прийом КМ запобігав подальшому зниженню їх рівня.

Стан імунної системи вивчали за титром тимічного сироваткового фактора (ТСФ), відносним та абсолютним вмістом Т- та В-лімфоцитів, рівнем імуноглобулінів (Ig) класів А, М та G та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), фагоцитарної активності нейтрофілів та вмістом великих гранулярних лімфоцитів (ВГЛ) у периферичній крові.

Відомо, що значну роль у регуляції диференціювання і функцій лімфоцитів, зокрема Т-лімфоцитів, відіграють гормони тимуса. Результати наших досліджень показали, що під впливом КМ у хворих основної групи суттєво збільшується ендокринна функція тимуса (підвищення рівня ТСФ), що, імовірно, зумовлено присутністю у КМ іонів цинку, необхідних для забезпечення біологічної активності ТСФ.

Загальна кількість лімфоцитів у периферичній крові хворих обох груп до лікування знижена ($1,277 \pm 0,067 \times 10^9$ /л при нормі $1,903 \pm 0,067 \times 10^9$ /л; $p < 0,05$). Після проведення ДПТ спостерігали подальше зниження кількості лімфоцитів (до $0,907 \pm 0,132 \times 10^9$ /л; $p < 0,05$), яке було вираженішим в основній групі, де застосовували КМ (у контрольній групі зниження кількості лімфоцитів було в 1,3 разу, в основній — у 5 разів порівняно з нормою). Відсотковий вміст Т-лімфоцитів, визначений в реакції спонтанного розеткоутворення, при зв'язуванні Т-лімфоцитів еритроцитів барана, у хворих обох груп був нормальним ($41,53 \pm 0,78$ %; $p < 0,05$) і протягом лікування практично не змінювався ($41,43 \pm 7,01$ %; $p < 0,05$). Проте їх абсолютна кількість була значно зниженою ($0,558 \pm 0,058 \times 10^9$ /л при нормі $0,903$

$\pm 0,041 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$). В групі хворих, які приймали КМ, абсолютна кількість Т-лімфоцитів знизилася в 1,6 разу ($0,342 \pm 0,075 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$) порівняно з таким до ПТ ($0,558 \pm 0,058 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$), тоді як у контрольній групі ДПТ суттєво не впливала на згаданий показник.

Рівень вмісту В-лімфоцитів до лікування також був зниженим; ПТ практично не вплинула на відсоткову кількість як у контрольній, так і в основній групах, втім значно знизила абсолютну. Слід зазначити, що зниження загальної кількості В-лімфоцитів після ДПТ було більш вираженим у контрольній групі (в 1,7 разу), ніж в основній (в 1,4 разу), де застосовували КМ.

Функціональну активність В-ланки системи імунітету оцінювали за здатністю В-лімфоцитів виробляти імуноглобуліни окремих класів. Так, рівень Ig A в сироватці крові хворих обох груп до лікування був суттєво зниженим ($p < 0,05$), а рівень Ig класів M та G — практично нормальним. Проведення ДПТ в обох групах хворих не впливало на вміст Ig класів A та M. Проте в хворих контрольної групи спостерігали підвищений вміст Ig G до лікування, з чіткою тенденцією до його збільшення після першого курсу ДПТ та його подальшим зростанням після другого курсу опромінювання. Разом із тим в основній групі хворих на РГЗ, де використовували КМ, рівень Ig G протягом усього курсу лікування суттєво не змінювався. Вважають, що одним із факторів, що блокують протипухлинні імунні реакції організму, може бути підвищене утворення комплексів антиген—антитіло та Ig A і G. Тому підвищення рівня Ig G в контрольній групі після проведення ДПТ є негативною ознакою.

Важливим для характеристики функціонального стану імунної системи є визначення показників фагоцитарної активності нейтрофілів (ФАН) та фагоцитарного індексу (ФІ). За даними наших досліджень, у хворих обох груп до лікування спостерігається незначне зниження ФАН ($93,13 \pm 0,89$ % при нормі 96—98 %) та значне зниження ФІ до $7,90 \pm 0,59$ при нормі $11,29 \pm 1,00$ ($p < 0,05$). Проведення ДПТ з використанням КМ практично не впливало на показник ФАН: він складав $95,33 \pm 0,89$ %, тоді як ФІ значно підвищувався і досягав рівня практично здорових людей. Так, після проведення курсу ДПТ він дорівнював $10,71 \pm 0,72$ ($p < 0,05$).

При вивченні рівня ЦІК, відносної та абсолютної кількості ВГЛ не виявлено істотних відмінностей у динаміці цих показників при проведенні ДПТ хворих на РГЗ із використанням КМ та без нього.

Безпосередні результати лікування оцінювали за ступенем регресії пухлини за даними клінічних, рентгенологічних та сонографічних досліджень. У хворих основної групи відзначено збільшення ступеня регресії пухлини. Так, ступінь регресії пухлини понад 50 % у групі, де застосовували КМ, спостерігався у 13 хворих із 48 (27,1 %), тоді як у контрольній групі — у 4 з 33 (12,4 %). Регресію пухлини на 70—90 % також спостерігали частіше в групі, яку досліджували, порівняно з контрольною, а саме: у 8 хворих

із 48 (16,6 %) та у 3 — з 33 (9,3 %) відповідно.

Проведені дослідження свідчать, що лікування за розробленою методикою застосування комплексу мікроелементів при проведенні ПТ у хворих на поширені форми РГЗ добре ними переноситься, не викликає побічних ефектів та дозволяє досягти більш вираженої регресії пухлини шляхом підвищення її радіочутливості, а також поліпшити деякі показники системи імунітету, перебіг лікування та якість життя хворих.

Література

1. Гриневич Ю.А., Мартыненко С.В. // *Радиац. биол. Радиоэкол.* — 1995. — Т. 35, вып. 3. — С. 391–404.
2. Жаворонков А.А., Кудрин А.В. // *Арх. патол.* — 1996. — Т. 58, № 6. — С. 65–70.
3. Гриневич Ю.А., Бендюг Г.Д. // *Врачеб. дело.* — 1995. — № 6. — С. 133–135.
4. Береш Й. (мл.), Гриневич Ю.А., Бендюг Г.Д. // *Эксперим. онкол.* — 1997. — Т. 19, № 1. — С. 61–67.
5. Conklin Kenneth A. // *Nutr. Cancer.* — 2000. — Vol. 37, № 1. — P. 1–18.
6. Зінченко В.А., Гриневич Ю.Я., Береш Й. // *УРЖ.* — 1998. — Т. 6, вип. 1. — С. 59–62.
7. Гриневич Ю.А., Береш Й., Зінченко В.А., Мартыненко С.В. // *Эксперим. онкол.* — 2000. — Т. 22, № 4. — С. 233–235.

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

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

Науково-дослідний інститут урології і нефрології (м. Київ),

Київська міська онкологічна лікарня

Дистанційна променева терапія в лікуванні раку передміхурової залози **Distance radiotherapy for prostate cancer treatment**

Рак передміхурової залози (РПЗ) посідає провідне місце в захворюваності чоловічого населення України. Згідно з Національним канцер-реєстром України (2002 р.), захворюваність на РПЗ складає 21,6 на 100 тис. чоловічого населення з найвищим рівнем цього показника в м. Києві — 35,8. Смертність від цієї недуги становить 11,3 на 100 тис. населення. Спеціальним лікуванням в Україні охоплено лише 64,3 % первинних хворих (для порівняння, в Канаді — 94,2 %). З уперше зареєстрованих осіб помирає до року майже кожний третій (27,5 %). В м. Києві цей показник найнижчий в Україні й становить 15,6 %. Задавленість при цьому захворюванні складає 43,1 % [1]. Нині питання раннього виявлення й адекватного лікування РПЗ є актуальним.

Наша робота базується на проведенні аналізу лікування 61 хворого на РПЗ. Променеву терапію (ПТ) цим пацієнтам виконували в радіологічному відділенні Київської міської онкологічної лікарні. Хворі були віком 50–81 р. (середній вік — 66 ± 2 р.). Зареєстрована така поширеність пухлинного процесу: T1-2a N0 M0 — 14 хворих, T2b N0 M0 — 18; T3a N0 M0 — 11; T3b NX M0 — 6; T4NX-1 M0 — 10 пацієнтів. У всіх діагноз був морфологічно верифікований.

За гістологічною класифікацією визначена аденокарцинома різного ступеня диференціації (в окремих випадках в біоптаті пухлини визначали індекс Глісона).

Значна частина спостережуваних до ПТ отримувала антиандрогенну гормонотерапію (з урахуванням чутливості до препарату), і у них визначали рівні простатичного специфічного антигену (PSA) в сироватці крові. Після ендокринного лікування хворі підлягали радіотерапії.

При плануванні ПТ ми вважали, що стан субклінічного ураження регіонарних лімфатичних вузлів (мікрометастазування) та інвазії пухлиною сім'яних міхурців без морфологічної верифікації практично неможливо визначити променевими методами діагностики (сцинтиграфією, УЗД, комп'ютерною томографією). Тому для визначення об'єму опромінювання тканин використовували прогностичні фактори [2, 3], а саме: ступінь поширення пухлинного процесу, ступінь диференціації пухлини, рівень PSA, а також реєстрували визначений індекс Глісона.

Дистанційну ПТ проводили на гамма-терапевтичних апаратах АГАТ-Р, РОКУС у статичному режимі за багатопільними методиками ротаційним методом.

За основними прогностичними факторами [2, 3] було виділено 3 групи хворих:

1. Із сприятливим прогнозом (Т1-2а; рівень PSA \leq 10 нг/мл; індекс Глісона \leq 6) — 17 пацієнтів;
2. Із проміжним прогнозом (Т2b; PSA < 10 нг/мл; індекс Глісона < 6) — 18 хворих;
3. Із несприятливим прогнозом (Т3-4; PSA > 10 нг/мл; індекс Глісона \geq 6) — 26 осіб.

Дані наведені в таблиці.

Прогностичні фактори ми використовували не тільки для визначення об'єму опромінювання тканин, але й для подальшого лікування й прогнозу виживання хворих [4, 5].

В осіб із сприятливим прогнозом опромінюванню підлягала простата з відступом від її країв на 1,5–2 см. При рентгенотопометрії для формування поля використовували кісткові орієнтири: нижню межу визначали за нижнім краєм сідничного бугра, латеральні — за зовнішнім краєм лобкового зрощення, верхню — на 1 см вище верхнього краю лобкової кістки. Розмір поля становив 7–8 см \times 8–9 см.

Опромінювання проводили найчастіше за чотирипільною методикою під кутами або за ротаційними методиками. Разова осередкова доза (РОД) становила 2 Гр, СОД — 68–70 Гр. Після підведення 60 Гр поле зменшували, відступаючи від краю пух-

лини на 1 см. Зменшеним полем додавали ще 8–10 Гр за 4–5 фракцій.

До об'єму опромінювання тканин у пацієнтів із проміжним прогнозом включали передміхурову залозу і нижню половину сім'яних міхурців, оскільки існує ймовірний ризик їх ураження. Поле опромінювання при цьому збільшували до розміру 10 \times 10–11 см. Нижня межа поля опромінювання залишалась на визначеному рівні. Латеральні проходили по середині отураційних отворів, верхня — на рівні верхнього краю кульшових суглобів. Традиційним фракціонуванням підводили 70 Гр на простату і 60 Гр на міхурці.

У хворих із несприятливим прогнозом та зі значним ризиком метастатичного ураження тазових лімфатичних вузлів ці вузли опромінювали разом із простатою. Променевій дії підлягали перипростатичні, отураційні, внутрішні, зовнішні, загальні здухвинні лімфовузли. Опромінювання розпочинали з двох зустрічних полів розміром 15–16 см \times 18–19 см. Межі полів опромінювання визначали: верхню — за верхнім краєм S1, бокові — на 1 см ззовні від тазового кільця, нижню — за нижнім краєм сідничних бугрів. Разова осередкова доза становила 2 Гр, СОД — 26 Гр. Після цього поле зменшували, опромінюючи тільки простату, за чотирипільною методикою під кутами або в ротаційному режимі. Локальним полем на простату підводили 24–26 Гр. Іноді локальне опромінювання передміхурової залози здійснювали з додаткового проміжнього поля (не більше 10 Гр за 5 фракцій).

Таким чином, на першому етапі хворим підводили на простату 50–52 Гр, на лімфовузлах таза — 24 Гр. Потім робили перерву на 2 тижні. По закінченні перерви опромінювання продовжували знову з двох великих зустрічних полів до СОД на лімфовузлах таза 50 Гр та на передміхурову залозу — 74–76 Гр (з урахуванням дози, підведеної на першому етапі).

Для профілактики і зведення до мінімуму частоти й ступеня вираженості променевих реакцій і ушкоджень після підведення половинної дози від запланованої пацієнтам проводили інстиляції в сечовий міхур і мікроклізмами 5 %-вим розчином ДМСО або жировими інгредієнтами. Хворі продовжували отримувати ці процедури протягом 12–15 днів після закінчення радіотерапії.

Променеві цистити, ректити спостерігалися в усіх лікованих пацієнтів.

Після закінчення ПТ хворі перебували під динамічним спостереженням. Їм проводили УЗД органів малого таза та визначали рівень у сироватці крові PSA 2–3 рази на рік. При наявності клінічних по-

Результати ПТ хворих на РПЗ залежно від прогнозу захворювання

Прогноз	Кількість			Живі, р.			
	хворих	померлих	живих	до 3	3–5	понад 5	понад 10
Сприятливий	17	1 (5,88 %)	16	5	5	4	2
Проміжний	18	2 (11,11 %)	16	12	3	1	–
Несприятливий	26	8 (30,76 %)	18	11	7	–	–
Разом	61	11 (18 %)	60	28 (56 %)	15 (30%)	5 (10%)	2 (4 %)

казань виконували рентгенографію кісток, остеосцинтиграфію, комп'ютерну томографію. У випадках високого рівня PSA (≥ 20 нг/мл) пацієнтам здійснювали андрогенну абляцію та антиандрогенотерапію.

Вивчаючи віддалені результати ПТ хворих, ми отримали такі дані (див. табл.). З 61 пролікованого померли 11 (18 %). Залишилися живими 50 (82 %), з них живуть до 3 років 28 (56 %); 3–5 років — 15 (30 %); понад 5 років — 5 (10 %); понад 10 років — 2 (4 %).

Наведені дані є узагальненими, вони стосуються всіх пацієнтів без урахування груп за прогностичними факторами. Тому доцільно розглянути виживання хворих у групах із різним прогнозом.

Так, із 17 хворих у групі зі сприятливим прогнозом помер 1 (5,88 %), живими залишилися 16, з них живі до 3 років — 5, 3–5 років — 5, понад 5 років — 4, понад 10 років — 2.

У групі з проміжним прогнозом із 18 пацієнтів померли 2 (11,11 %). Відповідно смертність складає 11%, що в 2 рази перевищує цей показник у групі зі сприятливим прогнозом. Із 16 осіб цієї групи до 3 років живі 12; 3–5 років — 3; понад 5 років — 1. З них жоден не дожив до 10-річного строку спостереження.

Серед 26 хворих із несприятливим прогнозом померли 8 (30,76 %). Смертність у цій групі становить 30,76 %, що в кілька разів перевищує аналогічний показник у групах зі сприятливим і проміжним прогнозом. Із 18 пацієнтів, які залишилися живими, під диспансерним спостереженням до 3 років знаходяться 11 чоловік, до 5 років — 7. Із цієї групи жоден поки що не пережив строк спостереження 5 років.

Таким чином, подані дані свідчать, що на виживання хворих значно впливають такі основні прогностичні фактори, як розмір пухлини (Т), рівень PSA та індекс Глісона. Ці фактори відображують біологічні особливості взаємодії між організмом хворого і пухлиною, а також чутливість до променевого й гормонального лікування.

Отже, можемо зробити такі висновки: при плануванні лікування хворих на РПЗ та визначенні прогнозу виживання потрібно обов'язково брати до уваги такі основні прогностичні фактори, як розмір пухлини, рівень PSA в сироватці крові, індекс Глісона в біоптаті пухлини.

Визначати програму радіотерапії та відповідно об'єм опромінювання тканин у хворих на РПЗ слід з урахуванням величини пухлини, індексу Глісона, рівня PSA.

Література

1. Федоренко З.П. та ін. Рак в Україні 2000–2001 рр. Бюлетень Національного канцер-реєстру України. — К., 2002. — 73 с.
2. Carlos A. Peze. Prostate // Principles and Practice of Radiation Oncology. — Phil., 1997. — P. 1067–1116.
3. Мечев Д.С., Щербіна О.В., Чеботарьова Т.І. // УРЖ. — 2001. — Т. IX, вип. 3. — С. 331–337.
4. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. — СПб, 2002. — С. 178–250.
5. Лучевая терапия в лечении рака: Практик. рук-во / Пер. на рус. язык. — М., 2000. — 338 с.

Т.Л. Бердова, В.В. Гончар, І.Г. Образцов, Т.Ю. Угольникова, Д.А. Федоренко
Обласний клінічний онкологічний диспансер
(м. Дніпропетровськ)

Ефективність застосування препарату «Актовегін» для профілактики та лікування ранніх променевої реакції шкіри та слизових оболонок у радіологічній практиці

The efficacy of Actovegin application to prevention and treatment of early radiation lesions of the skin and mucous membranes in oncology

Метою даної роботи є оцінка ефективності використання 20 %-го гелю «Актовегін» у клінічних умовах для лікування та профілактики ранніх і пізніх променевої реакції (ПР) при проведенні променевої терапії (ПТ) злоякісних новоутворів (ЗН) різних локалізацій.

Відомо, що 70–80 % первинних онкологічних хворих із ЗН потребують проведення ПТ.

Лише значні за величиною сумарні поглинуті дози досягають позитивного ефекту при впливі на пухлинний процес. Сучасні сумарні дози опромінення знаходяться на межі толерантності нормальних тканин навколо злоякісного новоутвору. Цей фактор та властивості йонізуювального випромінювання призводять до виникнення різних типів променевої уражень.

Нині, за класифікацією М.Н. Победінського та Ю.К. Кудрицького, виділяють такі види змін шкіри та слизових оболонок, що розвиваються при ПТ хворих на ЗН, як ранні й пізні ПР та ушкодження [1].

Нерідко побічні впливи змушують переривати ПТ та утруднюють досягнення терапевтичної мети дистанційної гамма-терапії (ДГТ) [2].

Застосування актовегіну розширює можливості зворотного розвитку ПР через активацію місцевого обміну речовин. Захисну дію препарату було доведено в численних клінічних дослідженнях та в експерименті на тваринах [3].

Фармакодинаміка актовегіну зумовлена впливом на клітинний обмін шляхом збільшення накопичення кисню та глюкози. Цей неорганотропний вплив препарату остаточно приводить до поліпшення енергетичного стану нормальних клітин та обміну речовин, особливо в умовах його недостатності.

На тканинному рівні треба відзначити високу ефективність дії актовегіну на процеси репарації — стимуляцію грануляцій, збільшення васкуляризації та синтезу колагену і, як результат, — значне прискорення загоювання ран.

Усі особливості механізму дії актовегіну є ефективною базою для лікування та профілактики ранніх і пізніх ПР та ушкоджень.

Проведено аналіз безпосередніх наслідків лікування 100 хворих із ЗН різних локалізацій у відділенні ПТ ОКОД. Використовувалися загальноприйняті методики опромінювання — конвенційне, середньо-

фракційне та мультифракціонування у статичному режимі. Сумарна поглинута осередкова доза від ДГТ визначалася метою ПТ та коливалася від 46 до 70 Гр.

Головним критерієм оцінки ефективності застосування препарату актовегін було візуальне спостереження за станом шкіри та слизових оболонок як тканин, що піддаються основному променевою навантаженню при підведенні осередкової дози до пухлини, а також вивчення суб'єктивних відчуттів пацієнтів, термінів виникнення та зникнення ПР.

Вивчено ефекти використання актовегіну при опромінюванні шкіри (група А) та слизових оболонок (група В). У групах А і В були виділені досліджувані та контрольні групи.

У групі А були визначені такі захворювання: рак грудної залози — 36 хворих; лімфогранулематоз (ЛГМ) — 24; а в групі В — рак дна порожнини рота — 13; рак гортаноглотки — 13; рак язика — 14.

З першого дня лікування в досліджуваній групі А пацієнти одержували лікування у вигляді аплікацій 20 %-ого гелю «Актовегін» на шкіру зони полів опромінювання 3 рази на день, а в групі В — у вигляді приготовленої суспензії із 20 %-ого гелю «Актовегін» для полоскання порожнини рота та глотки 3–4 рази на день. У контрольній групі застосовували стандартні методи профілактики та лікування ПР на шкірі та слизових оболонках відповідно вітамінізовані нейтральні масла, антисептики тощо.

На підставі порівняльного аналізу в контрольній та досліджуваній групах відзначені такі результати:

У 90–95 % пацієнтів зареєстрована повна відсутність гострої ПР на 1–5-ту добу від початку ПТ на тлі застосування актовегіну.

Застосування даного препарату збільшує термін до появи перших ознак ранніх ПР на 1–1,5 тижня, що дозволяє значно відстрочити лікувальну перерву. Поруч із зменшенням вираженості ексудативного компонента в тканинах навколо пухлини відзначалася швидко прогресуюча епітелізація ранової поверхні при застосуванні актовегіну.

Для оцінки ефективності дії актовегіну на шкіру (група А) порівнювали частоту розвитку ранніх ПР І і ІІІ ст.

Гостра ПР на 1–5-ту добу відзначалася лише в контрольній групі (6,7 % хворих). На 6–14-ту добу реакція розвивалася частіше на 13,3 % в контрольній групі без застосування актовегіну. В терміні понад 15 днів ПР І ст. відзначалася частіше в досліджуваній групі, тобто застосування актовегіну значно (в 2,5 рази) сприяє збільшенню термінів до розвитку еритеми. В контрольній групі в цей же час, як правило, реєструвалася ПР ІІ ст.

Променева реакція ІІІ ст. в термін понад 15 днів від початку лікування зареєстрована частіше в контрольній групі (на 10 %).

Для аналізу дії актовегіну на слизові оболонки порівнювали розвиток ранніх ПР І і ІІІ ст.

У контрольній групі на 1–5-ту добу катаральні явища розвивалися частіше в 1,6 рази; в терміні 6–

14 днів ПР І ст. відзначена на 15 % частіше в досліджуваній групі, ніж у контрольній, де переважала ПР ІІ ст., а в терміні понад 15 днів відзначалася реакція ІІ ст. у 65 % досліджуваної групи та ІІІ ст. — у хворих контрольної.

Дослідження показало, що терміни та ступінь розвитку ранніх ПР значно зменшуються при використанні актовегіну.

Процеси регенерації в зонах опромінювання при використанні актовегіну у хворих досліджуваних груп відбувалися в більш короткі терміни, ніж у контрольній групі.

Прояви ПР ІІІ ст. на шкірі та слизових оболонках в терміні понад 15 днів відзначалися частіше в хворих, які не використовували актовегін.

На підставі одержаних результатів вважаємо доцільним продовжити проведення дослідження щодо лікування та профілактики місцевих ускладнень ПТ з використанням актовегіну.

Література

1. *Иваницкая В.И., Кисличенко В.А., Геринштейн И.Г., Якимова Т.П., Киношенко Ю.Т. Осложнения лучевой терапии у онкологических больных. — К.: Здоров'я, 1989. — С. 11–13.*
2. *Чуйкина Н.А., Матякин Т.Г., Чуприк-Малиновская Т.П. и др. Актовегин в профилактике и лечении лучевых реакций и осложнений у онкологических больных // ЦКБ ПМЦ РФ. — М. — К., 1999. — С.13–20.*
3. *Актовегин в хирургии, внутренней медицине, лучевой терапии, дерматологии, спортивной медицине, общей медицинской практике // Научно-медицинская документация. — Hafslund Nycomed, Pharma, 1999. — С. 16–18.*

Б.А. Бердов, Ю.С. Мардынский,
В.Ю. Скоропад, Л.Н. Титова

*Медицинский радиологический научный центр
РАМН (г. Обнинск, Россия)*

**Интраоперационная лучевая терапия
в комбинированном лечении рака
желудка: методологические
и технические аспекты,
клинические результаты**

**Intraoperative radiotherapy in combined
treatment of gastric carcinoma:
methodological and technical aspects,
clinical results**

Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) заключается в подведении в течение оперативного вмешательства высокой дозы ионизирующего излучения непосредственно на опухоль либо, в случае выполнения потенциально радикальной операции, на область наибольшего риска развития рецидива — ложе опухоли и зону регионарных лимфатических коллекторов. Оптимальным видом излучения, позволяющим реализовать преимущества ИОЛТ, является высокоэнергетическое электронное излучение. Преимущество его состоит также в том, что такое излучение позволяет достичь на поверхности мишени уровня 90 % и более от максимальной дозы. Это особенно важно для ИОЛТ, поскольку опухолевые клетки

могут располагаться на поверхности облучаемых тканей.

При сочетании с радикальной операцией задачей ИОЛТ является уничтожение тех жизнеспособных опухолевых элементов, которые могут остаться не удаленными в лимфатических узлах, области инвазии опухоли в окружающие желудок органы и ткани, а также попасть в рану из поврежденной при мобилизации первичной опухоли, пересеченных кровеносных сосудов и путей лимфооттока. Таким образом, использование ИОЛТ в комбинации с радикальным оперативным вмешательством у больных раком желудка имеет теоретические предпосылки к уменьшению числа локорегионарных рецидивов при отсутствии выраженных лучевых осложнений. Другим несомненным достоинством использования метода является значительное сокращение срока лечения.

Объект ИОЛТ при раке желудка (РЖ) включает в себя ложе опухоли, а также лимфатические коллекторы в зоне чревного ствола и его ветвей. Основанием для выбора объекта интраоперационного лучевого воздействия стали клинические и секционные данные о высокой, вплоть до 80 %, частоте развития рецидивов в описываемой зоне. Границы поля ИОЛТ включают расположенные забрюшинно ткани с кровеносными и лимфатическими сосудами и узлами от гепатодуоденальной связки до дистальной части селезеночной артерии, от паракардиальной клетчатки до средней трети тела поджелудочной железы. На основании тщательного анализа имевшихся в литературе математических, экспериментальных и клинических данных нами была выбрана доза ИОЛТ 20 Гр. Расчеты [1] показали, что однократная доза 20 Гр в соответствии с современными представлениями изотактивна 55–60 Гр (100 ед. ВДФ) при классическом фракционировании. Данные литературы, а также собственные наблюдения показали, что при проведении ИОЛТ по поводу РЖ наиболее оптимальная энергия ускоренных электронов составляет 12 МэВ и у абсолютного большинства больных позволяет включить весь необходимый объем тканей в 80–90 % изодозу. В то же время лучевая нагрузка на спинной мозг в этих условиях составляет менее 10 %. Облучению подвергается лишь незначительная часть паренхимы почек. Все мобильные органы — культи пищевода (желудка) и двенадцатиперстной кишки, тонкая и поперечно-ободочная кишка, левая доля печени — смещаются за пределы поля ИОЛТ.

Учитывая радиобиологические преимущества использования ИОЛТ в сочетании с фракционированной лучевой терапией, мы впервые разработали и применили в клинике метод лечения операбельного РЖ, соединяющий во времени пред- и интраоперационное облучение в комбинации с радикальным оперативным вмешательством. В качестве предоперационного компонента лучевой терапии использована схема динамического фракционирования дозы. Суммарная очаговая доза 27 Гр подводилась за 11 дней, включая два выходных после первого и перед после-

дним сеансами облучения. Все фракции подводились за 2 сеанса с интервалом 4–5 часов. Операцию и ИОЛТ выполняли в течение 1–2 суток после завершения предоперационного облучения.

В пределах отделения лучевой терапии была построена операционная, непосредственно примыкающая к каньону ускорителя электронов. Ее конструкция и внутренняя отделка, как и предоперационной и комнат для персонала, не имеют каких-либо особенностей и соответствуют всем стандартным требованиям. Для выполнения ИОЛТ в каньоне ускорителя электронов наряду со стандартным оборудованием дополнительно установлены видеокамера и электрокардиограф с выводом изображения ЭКГ в комнату дистанционного контроля, а также наркозно-дыхательный аппарат РО-6. Операционная напрямую сообщается с комнатой дистанционного контроля. Создание такого блока позволило значительно уменьшить расстояние и длительность транспортировки больного во время операции, однако не исключило ее необходимости. Для транспортировки больного в условиях общей анестезии было создано устройство, верхняя часть которого повторяет размеры и конфигурацию операционного стола, устанавливается на него до операции и не препятствует в процессе оперативного вмешательства выполнению необходимых перемещений (ротация, подъем валика, головного и ножного концов и т. д.). Клинический опыт использования ИОЛТ за рубежом показал, что оптимальной конфигурацией поля при проведении облучения в пределах брюшной полости и забрюшинного пространства является круг. Поскольку в комплект оборудования «Микротон М» входят коллимирующие устройства квадратной формы с размерами окна от 6 × 6 до 10 × 10 см, были созданы формирующие устройства круглой формы от 6 до 10 см в диаметре.

В связи с использованием высоких доз ионизирующего излучения важнейшей задачей является гарантированное исключение из поля ИОЛТ интактных радиочувствительных структур, прежде всего двенадцатиперстной и петель тонкой кишки, поперечно-ободочной кишки, а также культи пищевода (желудка). Для этой цели разработаны и изготовлены специальные аппликаторы круглого сечения, по внутреннему диаметру превышающие на 0,5 см соответствующие коллиматоры. Верхняя (горизонтальная) их поверхность имеет черную окраску и служит для точной центровки светового луча, имитирующего пучок электронов, в процессе укладки. Фиксирующие устройства жестко закрепляют аппликатор к крышке устройства транспортировки больного в необходимом положении — вертикально либо под углом. Нами создано 2 набора аппликаторов 6, 8 и 10 см в диаметре с ровным и скошенным под углом 20° нижним краем. Последний более удобен при облучении ложа опухоли и зоны регионарного лимфогенного метастазирования у больных раком желудка, когда имеется выраженный наклон облучаемой поверхности. Аппликаторы изготовлены из нержавеющей стали тол-

щиной 3 мм и лишены острых поверхностей. Их стерилизуют в сухожаровом шкафу при температуре 180° в течение 1 часа.

Для изучения эффективности ИОЛТ в МРНЦ РАМН проведено рандомизированное исследование. С 1993 по 1998 год 112 больных, соответствовавших критериям включения, методом рандомизации были разделены на 2 группы — 1-ю (комбинированное лечение) и 2-ю (хирургическое). В обеих группах преобладали женщины; возраст больных составлял 27–79 лет, в среднем 54–55 лет. Наиболее часто опухоль располагалась в средней (1-я группа) и нижней (2-я группа) третях желудка. Среди гистологических форм РЖ в обеих группах преобладала аденокарцинома различной степени дифференцировки; перстневидноклеточный рак у больных 1-й группы встречался в два раза чаще — 30 и 15 % соответственно. Различий в зависимости от глубины прорастания опухоли стенки желудка не отмечено, в то же время метастазы в регионарные лимфатические узлы несколько чаще встречались у больных 1-й группы.

Всем больным этой группы была проведена предоперационная лучевая терапия методом динамического фракционирования в суммарной очаговой дозе 27 Гр. Операцию выполняли в течение 1–2 суток после окончания облучения. Хирургическое вмешательство осуществляли по единым принципам вне зависимости от определенного рандомизацией метода лечения. Гастрэктомия была выполнена у 19 (48 %) больных 1-й и 16 (42 %) — 2-й групп, дистальная субтотальная резекция желудка у 21 (52 %) и 22 (58 %) соответственно.

Созданная в МРНЦ РАМН конструкция блока ИОЛТ является, на наш взгляд, достаточно удобной и экономически целесообразной для клиник, имеющих один ускоритель электронов. Она позволяет до минимума сократить время транспортировки больного в условиях общей анестезии и производить облучение в пределах стерильной зоны. Жесткое закрепление аппликатора к устройству транспортировки больного без его соединения с головкой ускорителя электронов, по нашему мнению, имеет преимущество перед фиксацией аппликатора к ускорителю. Оно заключается в отсутствии давления аппликатора на органы и ткани больного (аорта, нижняя полая вена, поджелудочная железа) и его смещения в процессе транспортировки и укладки.

Предоперационное облучение больные 1-й группы переносили хорошо, необходимости в прерывании курса облучения либо в отсрочке оперативного вмешательства не возникало. Нами не зарегистрировано каких-либо изменений в состоянии больных во время выполнения ИОЛТ, включая установку аппликатора, транспортировку больного в каньон ускорителя электронов и обратно, укладку и сеанс облучения. Мы считаем, что отсутствию осложнений, связанных с транспортировкой больного и процедурой ИОЛТ, способствовали четкая организация и слаженность коллектива сотрудников, а также использование сис-

темы жесткой фиксации аппликатора к верхней части устройства транспортировки больного.

Общее число больных с осложненным течением послеоперационного периода было несколько большим во 2-й группе. В основном это различие обусловлено значительно более частым развитием послеоперационного панкреатита после хирургического лечения по сравнению с комбинированным (различие статистически достоверно, $t = 2,7$; $p < 0,05$). Два случая развития у больных 2-й группы такого достаточно редкого в нашей практике осложнения, как недостаточность швов культи двенадцатиперстной кишки, по всей видимости, было связано с тяжелым послеоперационным панкреатитом. Причиной разлитого перитонита в одном случае была несостоятельность швов пищеводно-кишечного анастомоза, в другом — некроз тонкой кишки вблизи анастомоза. Кровотечения из желудочно-кишечного и межкишечного анастомозов потребовали выполнения повторных операций у двух больных 1-й группы. В одном случае кровотечение было диагностировано на вторые сутки после операции, его источником был мелкий артериальный сосуд в области сформированного аппаратом НЖКА межкишечного анастомоза. У второго больного массивное кровотечение из области гастроэнтероанастомоза развилось на 30-е сутки после операции. В этом случае произведено повторное прошивание линии анастомоза. Осложнения со стороны легких и плевры наблюдались одинаково часто в обеих группах.

Полученные нами данные подтверждают мнение большинства исследователей о том, что использование ИОЛТ не утяжеляет течение послеоперационного периода и не привносит каких-либо ранних специфических осложнений [2, 3].

В настоящее время в 1-й группе общая выживаемость составила 67 %, скорректированная — 69 %; во 2-й группе эти показатели были равны и составили 58 %. При локализации опухоли в пределах стенки желудка (Т1–2) и отсутствии метастазов в регионарные лимфатические узлы (N0) показатель средней продолжительности жизни не различался в зависимости от метода лечения. В то же время комбинированный метод с пред- и интраоперационной лучевой терапией имел значительные преимущества перед хирургическим в тех случаях, когда опухоль пенетрировала стенку желудка (средняя продолжительность жизни составила 33,5 и 22,3 мес.) и имелись метастазы в регионарные лимфатические узлы (29 и 17 мес. соответственно). При сочетании этих двух наиболее значимых прогностически неблагоприятных факторов (Т3–4 N1–2), больные, которым было проведено комбинированное лечение, жили в два раза дольше — 26 и 13 мес. соответственно.

Полученные нами результаты созвучны опубликованным Abe M. и соавт. [2], Kobayashi M. и соавт. [3] и Б.Н. Зыряновым и соавт. [4], показавшим преимущество комбинированного лечения с ИОЛТ по сравнению с хирургическим у больных РЖ 2–4 стадий

без отдаленных метастазов. По данным Jiang Y.Y. и соавт. [5], использование ИОЛТ привело к статистически достоверному увеличению пяти- и восьмилетней выживаемости больных с 3-й стадией по сравнению с хирургическим методом — 64,8 и 51,4 % против 30,4 и 22,1 % соответственно.

Обращает на себя внимание тот факт, что использование адьювантной лучевой терапии во многом нивелирует негативное влияние такого прогностически значимого фактора, как прорастание опухолью стенки желудка, особенно при отсутствии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. Так, показатель средней продолжительности жизни у больных 1-й группы не различался в зависимости от категории Т. При хирургическом лечении прорастание опухолью стенки желудка приводит к существенному ухудшению результатов лечения — 34,5 мес. в случае Т1–2 и 22,3 мес. — в случае Т3–4. Описанная закономерность сохраняется и при метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов. По данным настоящего исследования, при комбинированном лечении наличие метастазов в лимфатические узлы приводит к снижению показателя средней продолжительности жизни на 8 мес. (с 36,8 до 28,8 мес.), а при хирургическом — на 18,6 мес. (с 35,4 до 16,8 мес.).

Таким образом, можно утверждать, что разработан и применен в клинике метод лечения операбельного РЖ, включающий предоперационную лучевую терапию в режиме динамического фракционирования дозы (27 Гр/11 дней), радикальное оперативное вмешательство и интраоперационную лучевую терапию (однократная доза 20 Гр). Совмещение интенсивной схемы лучевой терапии и радикальной операции в один этап создает условия для более полной реализации эффекта лучевого воздействия, уменьшения количества лучевых осложнений и значительно сокращает продолжительность лечения.

Комбинированное лечение РЖ с пред- и интраоперационной лучевой терапией по сравнению с хирургическим лечением не приводит к росту числа интра- и послеоперационных осложнений; способствует статистически достоверному, с 19 до 2 %, снижению частоты развития послеоперационного панкреатита. Использование комбинированного метода лечения способствует статистически достоверному увеличению показателя средней продолжительности жизни при прорастании опухолью стенки желудка (Т3–4), метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов (N1–2) и сочетании этих факторов.

Литература

1. Ellis F. *The rationale of intraoperative radiotherapy* // M.Abe and M.Takahashi (eds). *Intraoperative Radiation Therapy*. — London: Pergamon press, 1991. — P. 3–5.
2. Abe M., Takahashi M., Ono K. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1988. — Vol. 15. — № 6. — P. 1431–1433.
3. Kobayashi M., Araki K., Matsuura K. et al. // *Hepato-Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 41 (suppl.). — P. 13.

4. Зырянов Б.Н., Афанасьев С.Г., Тузиков С.А., Антипов С.А. // *Актуальные вопросы медицинской радиологии: Матер. межрегион. конф. (Челябинск, 23–25 апр. 1997)*. — Челябинск, 1997. — С. 35–36.
5. Jiang Y.Y., Lu J.Q., Chen G.X., Song S.B. *The basic and clinical studies of intraoperative radiation therapy for gastric cancer* // M.Abe and M.Takahashi (eds). *Intraoperative Radiation Therapy*. — London: Pergamon press, 1991. — P. 187–190.

Г.В. Бондар, Ю.В. Думанський,
Н.Г. Семикоз, І.Є. Сєдаков, І.В. Халецький
*Донецький обласний протипухлинний центр,
Донецький державний медичний університет
ім. М. Горького*

Поєднання променевої терапії і внутріартеріальної поліхемотерапії в комплексному лікуванні раку грудної залози

Combination of radiotherapy and intraarterial polychemotherapy in complex treatment for breast cancer

Від 30 до 50 % хворих на рак грудної залози (РГЗ) уперше звертаються за лікувальною допомогою з місцевопоширеним процесом у III стадії хвороби (Т3 N1 M0, Т0–3 N2–3 M0, Т4 N0–3 M0) [1].

Зважаючи на різноманітні фактори, що впливають на тривалість життя хворих, питання про вибір оптимального методу лікування залишається відкритим.

Внутріартеріальне введення хемопрепаратів порівняно з їх системним введенням дозволяє в 10–15 разів збільшити концентрацію препарату в регіонарній артерії та в 3–4 рази збільшити його адсорбцію тканинами інфузійної зони при одночасному зниженні концентрації препарату в периферичних органах і тканинах у 2–3 рази. Внутріш'язове, внутріпорожнинне або внутрівенне введення цих препаратів у дозах, що викликають загальнотоксичні реакції, як правило, не дають бажаного ефекту [2].

Застосування внутріартеріальної поліхемотерапії (ВАПХТ) у поєднанні з променевою терапією (ПТ) при лікуванні місцевопоширеного (МП) і метастатичного РГЗ дозволяє підвищити ефективність лікування [3]. Досвід іноземних спеціалістів також свідчить про перспективність тривалої інтраартеріальної хемотерапії РГЗ [4–8].

У Донецькому обласному протипухлинному центрі розроблені оригінальні методи селективної внутріартеріальної хемотерапії РГЗ, які довели свою високу ефективність.

I. Спосіб лікування МП РГЗ, який включає проведення 2–3 курсів внутріартеріальної поліхемотерапії в поєднанні з ПТ, при цьому внутріартеріальне введення хемопрепаратів забезпечується в басейні внутрішньої грудної артерії (ВГА) після її катетеризації через верхню надчеревну артерію [9].

II. Спосіб профілактики рецидивів і метастазів у зоні післяопераційного рубця, який полягає в проведенні катетеризації ВГА через її передню перфорантну гілку під час виконання радикальної мастектомії [10].

Проведення неoad'ювантної та ад'ювантної ВАПХТ в басейні внутрішньої грудної артерії з різних доступів дозволяє перерозподілити місцеве хемічне навантаження, збільшити тривалість внутрі-артеріальної поліхемотерапії, довести її до оптимальних значень, а також забезпечити достатні дози хемо-препарату для створення його оптимальної концентрації в зонах взаємодії пухлини і шляхів її метастазування з хемічним агентом. Крім того, поєднання 2 катетерів (один з яких забезпечує вплив на первинну пухлину, а інший — на мікрометастатичну в зоні операції, регіонарних, медіастинальних і парастер-нальних лімфовузлів) забезпечує максимальний ефект, тому що операції при Т4 можна вважати умовно-радикальними.

Метою даної роботи є оцінка можливості повторного використання басейну кровопостачання внутрішньої грудної артерії для проведення неoad'ювантної та ад'ювантної внутріартеріальної поліхемотерапії в поєднанні з ПТ.

Ми проаналізували історії хвороби 22 пацієнтів, які одержали комплексне лікування в Донецькому обласному протипухлинному центрі в період з 2000 по 2003 рік.

Розподіл хворих за поширенням захворювання виглядав таким чином: III ст. — 86,5 %, IV ст. — 9 %, IIb ст. — 4,5 %.

Більшість хворих дослідної групи були віком 40–49 років (36 %), 60–69 років (32 %), решта пацієнтів були віком 50–59 років (23 %).

Показанням для проведення комплексної терапії за запропонованим способом стали вузлові форми РГЗ IIb–IIIa ст. при локалізації пухлини у внутрішніх квадрантах або періареоларній зоні (всі випадки РГЗ IIIb ст.), а також хворі з метастазами в надключичні лімфовузли при IV ст. РГЗ.

Першим етапом виконується катетеризація епігастральної артерії. Під внутрішнім знеболенням виконують косий розріз шкіри (відповідно на правому або лівому боці), паралельний хрящам VIII–X ребер, які утворюють дугу, від мечоподібного відростка на 5–6 см. Розкривають передню пластинку піхви прямого м'яза живота вздовж, відділяють її гостро від першої сухожильної перемички. М'язові волокна розділяють уздовж їх напрямку, розводять на різні боки та знаходять стовбур верхньої епігастральної артерії, розташований на задній пластинці піхви прямого м'яза живота. Стовбур верхньої епігастральної артерії виділяють на протязі 2–3 см, перев'язують дистальний кінець, що дозволяє депонувати кровотік в осередку ураження, підводять під стовбур металеву площадку з прорізом, фіксують судину в прорізі, надсікають стінку впоперек навпіл і вводять в отвір катетер, який проводять у проксимальному напрямку до рівня I міжреберного проміжку, відстань до якого вимірюють у хворого заздалегідь. Катетер фіксують до стінки артерії 2–3 лігатурами, після чого вводять через катетер метиленовий синій і стежать за зоною забарвлення шкіри передньої грудної

стінки — перевіряють дієздатність катетера. Вільний кінець катетера виводять на шкіру через контрапертурний прокол, після чого забезпечують гепаринізацію катетера з метою профілактики тромбозу артерії.

Для катетеризації використовують поліхлорвініловий катетер, зовнішній діаметр якого становить 1–1,2 мм. Курсову дозу хемо-препаратів розраховують за загальноприйнятими стандартами з використанням їх введення у режимі безперервної інфузії протягом 6–8 годин на добу. Цього досягають використанням дозатора ліків, який дозволяє добу дозу препарату вводити згідно із заданим режимом. Після введення хемо-препаратів пристрій-заглушку і катетер промивають розчином гепарину 5000 Од на 10,0 мл фізіологічного розчину. Через встановлений катетер з 2-ї доби післяопераційного періоду проводять 1–3 курси неoad'ювантної регіонарної поліхемотерапії за схемою СМФ (циклофосфан — 600–800 мг/м², 5-фторурацил — 500–750 мг/м², метотрексат — 40–50 мг/м²) або за схемою САМФ (циклофосфан — 600–800 мг/м², 5-фторурацил — 500–750 мг/м², метотрексат — 30–40 мг/м², доксорубіцин — 20–30 мг/м²). Вибір схеми визначається стадією процесу.

Після першого курсу неoad'ювантної регіонарної поліхемотерапії оцінюють ефект клінічно, а також виконують мамографію. При повній або частковій регресії пухлини проводять курс ПТ, у випадку недостатнього ефекту кількість курсів неoad'ювантної регіонарної поліхемотерапії доводять до трьох. Променеву терапію проводять за радикальною програмою дробними фракціями на парастернальні, надключичні, підключичні, пахвові лімфовузли РОД 2 Гр до СОД 40 Гр, а також на грудну залозу РОД 2 Гр до СОД 46–50 Гр. При проведенні телегамма-терапії ми використовуємо внутрішнє введення 5-фторурацилу як модифікатора в дозі 250 мг/д.

Потім виконують радикальну мастектомію за одним із відомих способів. Інтраопераційно, під час виконання радикальної мастектомії, виділяють одну з передніх перфорантних гілок внутрішньої грудної артерії, які знаходяться парастернально у II–IV міжребер'ях. Стовбур передньої перфоруєчої артерії виділяють на протязі 2–3 см. Перев'язують дистальний кінець. Підводять під стовбур металеву площадку з прорізом, фіксують судину в прорізі, надсікають стінку впоперек навпіл і вводять в отвір катетер, який проводять у проксимальному напрямку на 2–4 см. Катетер фіксують до стінки артерії 2–3 лігатурами, після чого вводять через катетер метиленовий синій та стежать за забарвленням зони оперативного втручання. Проксимальний кінець катетера виводять на шкіру через контрапертурний прокол і фіксують до шкіри. Проводять гепаринізацію катетера. Ушивають операційну рану.

Описані вище етапи лікування проводять на фоні адекватної гормонотерапії.

Неoad'ювантну внутріартеріальну селективну поліхемотерапію в басейні внутрішньої грудної артерії після її катетеризації через верхню надчеревну арте-

рію за схемою СМФ одержало 20, за схемою САМФ — 2 пацієнти. Повну й часткову ремісію простежували в 10 хворих (45 %), що супроводжувалося скороченням пухлинної маси на 50 % і більше, зникненням набряку грудної залози та симптому «лимонної кірки», зменшенням пальпованих раніше пахових лімфовузлів. У 12 пацієнтів (55 %) описані вище зміни простежувалися після проведення 2–3 курсів неоад'ювантної ВАПХТ.

Ад'ювантну внутріартеріальну селективну поліхемотерапію в басейні внутрішньої грудної артерії після її катетеризації через передню перфорантну гілку одержали всі пацієнти за схемою СМФ у поєднанні з внутріартеріальним введенням цефалоспоринів II–IV покоління: 1 курс — 14, 2 курси — 6, 3 курси — 1, 4 курси — 1 хворий. Більша кількість курсів ад'ювантної внутріартеріальної поліхемотерапії відзначалася меншою кількістю курсів неоад'ювантної внутріартеріальної поліхемотерапії.

Взагалі токсичність регіонарної поліхемотерапії можна охарактеризувати як низьку, оскільки інтенсивність побічної дії протипухлинних препаратів не перевищувала I–II ст.

У всіх хворих післяопераційні рани загоїлися первинним натягом. Проведення неоад'ювантної та ад'ювантної регіонарної поліхемотерапії не вплинуло на строки загоювання післяопераційних ран, частоту крайових некрозів шкіри, тривалість лімфорей. Активний дренаж забирали на 10–12-ту добу післяопераційного періоду. Місцеві рецидиви пухлини не було зареєстровано в жодного хворого.

Продовження хвороби настало в 6 пацієнтів, що від загальної кількості хворих склало 27 %. В середньому тривалість безрецидивного періоду в цієї частини хворих склала близько 11 місяців. Усі хворі з продовженням хвороби одержали паліативне комплексне лікування. Від генералізації процесу померло 3 пацієнти, середній термін життя після встановлення діагнозу становив близько 18 місяців. Решта хворих залишаються під спостереженням.

Отже, сучасні погляди на комплексне лікування РГЗ підтверджують можливість широкого використання внутрішньої грудної артерії для проведення внутріартеріальної селективної поліхемотерапії в поєднанні з променевою терапією.

Доведено можливість повторного використання басейну внутрішньої грудної артерії для проведення неоад'ювантної та ад'ювантної внутріартеріальної поліхемотерапії з проведенням ПТ.

Література

1. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Статистика рака молочной железы // Новое в терапии рака молочной железы / Под ред. проф. Н.И. Переводчиковой. — М., 1998. — С. 6–8.
2. Гаспран С.А. Методы длительной внутриартериальной химиотерапии злокачественных опухолей. — Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М.: Мед. ин-т им. Н. И. Пирогова, 1967.
3. Седаков И.Е., Смирнов В.Н., Трухин Д.В., Александров А.И. О возможности многоцентрового рандомизированного исследования комплексной терапии

рака молочной железы с использованием модифицированных методов // 10-й съезд онкологов Украины: Матер. съезда (Крым, 10–12 ноября 2001 г.). — 2001.

4. Takatsuka Y., Okamura Y., Kawahara T. et al. // Gan To Kagaku Ryoho. — 1990. — Vol. 17, № 8 (Pt. 2). — P. 1682–1686.
5. Takatsuka Y., Shin E., Fukuda K. et al. // Ibid. — 1995. — Vol. 22, № 11. — P. 1546–1548.
6. Nitz U., Havenith B., Rost B. et al. // Geburtshilfe Frauenheilkd. — 1993. — Vol. 53, № 11. — P. 760–767.
7. Stephens F.O., Harker G.J., Crea P. // Aust N.Z.J. Surg. — 1980. — Vol. 50, № 6. — P. 597–602.
8. Murakami M., Yoden E., Kono K. et al. // Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi. — 1997. — Vol. 57, № 4. — P. 189–194.
9. Бондарь Г., Седаков И., Тюменцев В. Регионарная химиотерапия рака молочной железы // Тез. II съезда онкологов стран СНГ (Киев, 23–26 мая 2000 г.). — К., 2000.
10. Седаков И.Е., Помазан В.О. // Арх. клин. и эксперим. мед. — 2000. — Т. 9, № 4. — С. 538–540.

Г.В. Бондар, В.Х. Башеев, Ю.І. Яковець, С.Е. Золотухін, А.В. Борота

Донецький обласний протипухлинний центр

Місцевопоширений рак прямої кишки: шляхи підвищення ефективності лікування

Local rectal cancer: ways to improve treatment efficacy

Останніми роками відзначається стійка тенденція до збільшення за давнього неоперабельного раку прямої кишки (РПК). За даними вітчизняної та зарубіжної літератури, понад половини первинно виявлених хворих на РПК мають радикально неоперабельні пухлини, як за рахунок місцевих пухлинних інфільтратів, так і віддалених метастазів [1–3, 4]. Хворі з місцевопоширеною формою РПК — один із найбільш важких контингентів. Термін місцевопоширений РПК поєднує великі циркулярні чи субциркулярні малорухомі (імобільні) пухлини, що проростають стінку прямої кишки й поширюються на сусідні органи й тканини, і їх неможливо вилучити хірургічним шляхом. Основними лікувальними засобами на сьогоднішній день у цих випадках є симптоматичні колостомії та паліативна хемопроменева терапія (ХПТ), ефективність якої при цій хворобі є досить низькою [4, 5]. Можливість паліативних резекцій (екстирпацій) так само не розглядається через те, що повне видалення пухлинного інфільтрату неможливе. Все це призводить до вкрай високої летальності хворих уже в перші місяці від початку встановлення діагнозу.

Метою дослідження стала розробка тактики комбінованої й комплексної лікування місцевопоширеного імобільного РПК, що надає пухлині резектабельності та уможливає її видалення.

У дослідження включені 327 (51,4 % чол. та 48,6 % жін.) хворих на РПК обох статей, які мали на момент звертання до лікаря неоперабельну імобільну місцевопоширену форму пухлини. Вони одержали комплексне й комбіноване лікування в умовах проктологічного відділення Донецького обласного протипухлинного центру в період з 1989 по 2001 рік.

Вік пацієнтів варіював від 20,3 до 74,8 року (середній вік — 53,7 р.). З них працездатного віку було 145 (44,3%) хворих, літнього — 171 (52,3%), старечого — 11 (3,4%). Супутню патологію мали 41,6 % хворих. Ускладнений перебіг основного захворювання відзначено в 114 (34,9 %) пацієнтів, найбільшу питому вагу займала часткова кишкова непрохідність (32,8 %) і перифокальне запалення (48,2 %).

Основою вибору передопераційної тактики лікування з метою приведення в резектабельний стан іммобільного РПК став аналіз впливу на пухлину різних варіантів хемопроменевої терапії, що постійно проводили [6–8]. До операції хворих опромінювали крупними фракціями в двох варіантах: за інтенсивно концентрованою та розщепленою програмами. При першому варіанті СОД складала 25 Гр, при другому — 35 Гр (25 Гр + 10 Гр). Післяопераційне опромінювання проводили дробними фракціями (2 Гр) до досягнення загальної сумарної дози 40–45 Гр. Базовий хемопрепарат — фторурацил — вводився як внутрішньовенним, так і ендолімфатичним шляхом до курсової дози 5 Гр.

Дослідження виконували на базі патогістологічної лабораторії протипухлинного центру й Донецького державного медичного університету ім. М. Горького. З цією метою вивчали ступінь лікувального патоморфозу, гістохімічні зміни в процесі лікування й після нього. Крім цього, для оцінки ступеня регресії застосовували комп'ютерну томографію та пристрій для визначення рухливості пухлини (АС №1801353).

Оцінку ступеня регресії проводили на основі зміни об'єму пухлини як у процесі лікування, так і після його закінчення. Аналіз впливу різних методів лікування показав найбільш виражений безпосередній ушкоджувальний ефект при комбінації променевої терапії (ПТ) з ендолімфатичною хемотерапією, що надалі знайшло застосування в лікуванні іммобільних неоперабельних форм РПК.

З метою підвищення резектабельності пухлинного процесу в доопераційному періоді були застосовані такі варіанти ХПТ:

ПТ + операція 160 (48,9 %) хворих;

ПТ + хемотерапія + операція 167 (51,1 %) хворих.

Основою хірургічної тактики стало виконання сфінктерозберігальних резекцій незалежно від локалізацій пухлини. У 160 (48,9 %) випадках вдалося виконати радикальні резекції прямої кишки, у 61 (18,7 %) — паліативні резекції за рахунок частини пухлинного інфільтрату, що не видаляється, в 106 (32,4%) випадках об'єм операції обмежився симптоматичним втручанням унаслідок резектабельності пухлини.

Усього було виконано: червонно-анальних резекцій з різними варіантами низведення ободової кишки — 190 (58,1 %), обструктивних резекцій 31 (9,5 %). Найбільш оптимальною в досягненні резектабельного стану при іммобільних пухлинах стала комбінація ендолімфатичної хемотерапії з променевим лікуванням. Резектабельність пухлини в цих випадках була найбільш високою — 120 (71,9 %) з 167 випадків.

При використанні традиційних методів (інтенсивного й інтенсивно-розщепленого курсу ПТ) показник резектабельності склав 101 (63,1 %) з 160 випадків. Крім цього, якщо використання ендолімфатичної хемотерапії дозволило виконати радикальні втручання в 102 (63,7 %) випадках, то після ПТ цей показник був набагато нижче 58 (36,3 %) випадків.

Віддалені результати лікування місцевопоширеного раку прямої кишки

Вид операції	5-річна виживаність	Середня тривалість життя
Радикальна	42,8 ± 8,86	3,27 ± 0,19
Паліативна	28,5 ± 7,2	2,73 ± 0,39
Симптоматична	8,7 ± 5,8	1,52 ± 0,25

Розроблена тактика комплексного лікування місцевопоширених форм РПК дозволяє одержувати задовільні показники резектабельності пухлини та віддаленої виживаності пацієнтів, про що свідчить наведена таблиця.

Література

1. Вінник Ю.О., Чибісов Л.П. // *Клін. хірург.* — 2001. — № 1. — С. 31–33.
2. Вороб'єв Г.И., Одарюк Т.С., Симакина Е.П. и др. // *Рос. онкол. журн.* — 1998. — № 3. — С. 43–46.
3. Барсуков Ю.А., Кныш В.И., Голдобенко Г.В. и др. // *Там же.* — 2000. — № 5. — С. 18–22.
4. Nabz Gama A., de Souza P.M., Ribeiro U. et al. // *Dis. Colon Rectum.* — 1998. — Vol. 41, № 9. — P. 1087–1096.
5. Olagne E., Baulieux J., de la Roche E. et al. // *J. Am. Coll. Surg.* — 2000. — Vol. 191, № 6. — P. 643–649.
6. Е.А. Сабинин, Н.И. Юрченко, В.О. Сидорченко, В.М. Загребин // *Мед. радиол.* — 1989. — № 3. — С. 14–19.
7. Кохнюк В.Т., Колядич Г.И. *Комбинированное лечение больших раком прямой кишки с предоперационной сочетанной лучевой терапией* // *Матер. V Всерос. конф. с междунар. участием, Ростов-на-Дону, 10–12 октября 2001 г.* — Ростов-на-Дону, 2001. — С. 141–142.
8. Максильяк Г.Л., Смірнов Г.Ю., Жильчук В.Е. та ін. // *Онкол.* — 2001. — Т. 3, № 1. — С. 64–65.

Г.В. Бондар, В.Х. Башеев, Ю.І. Яковець,
С.Е. Золотухін, Г.Г. Псарас, Л.А. Башеева
Донецький обласний протипухлинний центр

Оптимізація методів комбінованого і комплексного лікування раку нижньоампулярного відділу прямої кишки

Optimizing the technique of combined and complex treatment for cancer of the low-ampular portion of the rectum

Протягом останнього десятиріччя спостерігається стійка і повсюдна тенденція до зростання захворюваності на рак прямої кишки [1], що зумовлює необхідність пошуку та удосконалення методів лікування, спрямованих на поліпшення безпосередніх віддалених і функціональних результатів [2]. Одним із напрямків у сучасній онкопроктології стало підвищення питомої ваги сфінктерозберігальних втручань, які дозволяють зберегти природний пасаж кишкового вмісту, що кардинально підвищує якість життя пацієнтів [3].

Майже в 1/3 хворих на рак прямої кишки пухлину виявляють у нижньоампулярному відділі [4]. На сьогодні не існує однозначного рішення про можливість збереження сфінктера при низьких супраанальних локалізаціях пухлини. На жаль, у таких випадках повсюдно перевагу віддають черевно-промежинній екстирпації прямої кишки з формуванням довічної холостоми на передній черевній стінці. Та попри це окремі дослідження останніх років свідчать не тільки про принципову можливість, але й необхідність виконання сфінктерозберігальних резекцій при раці нижньоампулярного відділу прямої кишки. У зв'язку з цим ряд авторів вважають необхідним підвищення ролі комбінованих і комплексних методів лікування при нижньоампулярній локалізації пухлини для підвищення радикалізму сфінктерозберігальних операцій.

Метою нашого дослідження був пошук найоптимальнішої схеми променевої і хемотерапії при виконанні черевно-анальних резекцій прямої кишки з приводу раку нижньоампулярного відділу, яка дозволяє отримати задовільні віддалені результати лікування.

Досліджено 582 хворих на рак нижньоампулярного відділу прямої кишки, які лікувалися в проктологічному відділенні Донецького обласного протипухлинного центру з 1987 до 2000 року.

Усім хворим виконано радикальні черевно-анальні резекції прямої кишки з низведенням ободової кишки на промежину. Паліативні операції в даному випадку не враховувалися. З метою підвищення радикалізму втручань хворим проводили демукозацію (видалення слизової) всього анального каналу. В 393 (67,5 %) з 582 пацієнтів — черевно-анальна резекція супроводжувалася леваторосфінктеропластиком за розробленими способами, заснованою на принципі реконструкції залишкових замикальних структур анального каналу після промежинного етапу операції. Вік пацієнтів становив від 20,8 до 84,4 (середній вік 58,4 року). Кількість жінок дещо більша, ніж чоловіків — 53,8 та 42,6 % відповідно. Супутню патологію, в основному вікові серцево-судинні захворювання, мали 40,1 % пацієнтів. Ускладнений перебіг пухлинного процесу у хворих на рак нижньоампулярного відділу виявляли доволі рідко, його діагностовано в 26 (4,5 %) пацієнтів.

У 26,3 % хворих пухлина була екзофітною, 68,7 % — змішаною, 5,0 % — ендоефітною. Найчастіше траплялися пухлини з ураженням навколо стінки кишки, їх питома вага склала 84,8 %, що, безперечно, свідчить про занедбаність пухлинного процесу в більшості хворих, найчастіше як наслідок пізнього звертання.

Відповідно до 4-го видання класифікації TNM, 84,3 % хворих відповідали критерію T3 і T4, у 33,4 % пацієнтів було виявлено регіонарні метастази (N1–3). Критерій «M» не розглядали через відсутність у нашому дослідженні паліативних і симптоматичних спостережень раку даної локалізації.

Комбіновані операції було виконано у 66 (11,3 %) пацієнтів, симультанні — у 39 (6,7 %), розширені — у 76 (13,1 %).

Інтраопераційні ускладнення відзначено в 39 (6,7 %) пацієнтів, летальних кінців у зв'язку з їх розвитком не зафіксовано. Післяопераційні ускладнення відзначено

в 124 (21,3 %) пацієнтів, у основному гнійно-септичного характеру. Найпоширенішим був некроз низведеної кишки — у 22 (3,8 %) пацієнтів, що склало в структурі післяопераційних ускладнень 27,5 %. З них у 19 випадках виникла необхідність виконання повторних обструктивних втручань (трансверзостомій — 12, ампутацій низведеної кишки — 7). Післяопераційну летальність відзначено в 16 (2,7 %) випадках.

Загальне охоплення хворих комбінованими і комплексними методами лікування склало 71,3 %.

Доопераційне опромінювання проводили крупними фракціями в двох варіантах: за інтенсивно концентрованою та розщепленою програмою. При першому варіанті СОД склала 25 Гр, при другому — 35 Гр (25 ± 10 Гр). Післяопераційне опромінювання проводили дробними фракціями (2 Гр) до досягнення загальної СОД 40–45 Гр. Базовим хемопрепаратом став фторурацил, який вводили як внутрішньо, так і ендолімфатично до курсової дози 5 Гр.

Залежність частоти післяопераційних ускладнень від застосованого методу лікування представлена в табл. 1.

Таблиця 1 — Залежність частоти післяопераційних ускладнень від виду спеціального лікування

Вид лікування	Кількість	
	хворих	післяопераційних ускладнень, %
Хірургічне	167	23,3 ± 4,7
Комбіноване	328	20,4 ± 3,1
Комплексне	87	20,7 ± 6,5
Разом	582	21,3 ± 2,4

Таку ж тенденцію відзначено й при аналізі післяопераційної летальності: після чисто хірургічного лікування вона становила $6,0 \pm 2,6$ %, після комбінованого і комплексного — $1,8 \pm 1,1$ %.

Охоплення променевим лікуванням склало 69,9 % випадків, з них у чистому вигляді — 56,4 %, у поєднаному з хемотерапією (ХТ), в тому числі ендолімфатичною — 13,6 %. У результаті в дослідженні склалося кілька стійких схем застосування ПТ й ХТ при виконанні черевно-анальних резекцій прямої кишки. З метою виявлення найоптимальнішого поєднання ХПТ з хірургічним компонентом ми досліджували результати лікування (табл. 2).

Таблиця 2 — Віддалена виживаність хворих на рак нижньоампулярного відділу прямої кишки залежно від лікування

Вид лікування	5-річна виживаність, %
Операція	61,9 ± 4,30
ПТ (інтенсивний курс) + операція	58,1 ± 3,39
ПТ + ХТ (інтенсивний курс + в/в ХТ) + операція	56,9 ± 8,71
ПТ (інтенсивний розщеплений курс) + операція	63,2 ± 7,15
ПТ (інтенсивний розщеплений курс) + ХТ (ендолімфатична) + операція	77,6 ± 8,94

Таким чином, найоптимальнішим варіантом, який дозволяє отримати стійкі високі показники віддаленої виживаності, стала передопераційна ПТ на фоні ендолімфатичної хемотерапії.

Ад'ювантне (профілактичне) післяопераційне лікування проводили тільки в хворих із наявністю регіонарних метастазів (N1–3). З метою дослідження ефективності ад'ювантної терапії ми вивчили вплив на віддалену виживаність ПТ і ХТ (табл. 3).

Таблиця 3 — П'ятирічна виживаність і середня тривалість життя радикально оперованих хворих на рак нижньоампулярного відділу прямої кишки після застосування хемопроменевої терапії

Вид лікування	5-річна виживаність, %
Операція + ПТ	41,9 ± 8,63
Операція + ХТ	25,3 ± 10,4
Операція	46,2 ± 4,68

Таким чином, використання сучасних схем післяопераційних профілактичних курсів хемопроменевої терапії при нижньоампулярній локалізації пухлини не поліпшує 5-річну виживаність. Отже, результати дослідження ефективності використання сфінктерозберігальних втручань при нижньоампулярній локалізації пухлини дозволяють їх вважати альтернативними екстирпаціям. Найефективнішим стало доповнення хірургічного компонента передопераційною ПТ і ендолімфатичною ХТ, які дозволяють досягти 5-річної виживаності в 77,6 % випадків.

Література

1. Максим'як Г.І., Смірнов Г.Ю., Жильчук В.Є. та ін. // *Онкол.* — 2001. — Т. 3, № 1. — С. 64–65.
2. Crook J.E., Hoertel C.G., Gunderson L.L. et al. // *New Engl. J. of Med.* — 1991. — Vol. 324, № 11. — P. 709–715.
3. Кныш В.И., Бондарь Г.В., Алиев Б.М., Барсуков Ю.А. *Комбинированное и комплексное лечение рака прямой кишки.* — М.: Медицина, 1990. — 160 с.
4. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Башеев В.Х. и др. // *Вопр. онкол.* — 1998. — № 5. — С. 515–517.

В.Г. Бондар, Н.В. Танасичук-Гажиева,
Ю.В. Остапенко, Б.А. Богданов,
Я.В. Кузьменко

Донецький державний медичний університет
ім. М. Горького,

Донецький обласний протипухлинний центр

Радіонуклідна оцінка моторно-евакуаторної функції кукси шлунка у хворих, оперованих з приводу раку дистального відділу

Radionuclide evaluation of motor-evacuation function of the stomach stump in patients operated for gastric cancer

Рак дистального відділу шлунка — одна з актуальних проблем сучасної онкології органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). На нинішньому етапі хірургічне лікування в обсязі субкардіальної чи субтотальної резекції шлунка — оптимальний метод при пухлинах даної локалізації. Незважаючи на те, що опера-

тивна техніка постійно поліпшується і розширюється, обсяг оперативних втручань, частість постгастрорезекційних ускладнень залишаються доволі високими.

До найпоширеніших ускладнень після операцій на шлунку в віддаленому періоді належать моторно-евакуаторні розлади. Однак досі не сформовано єдиного уявлення про їх характер і закономірності розвитку.

Провідним методом дослідження моторно-евакуаторної функції резецированого шлунка донині залишається рентгенологічний. Однак фракційний характер інформації, складність кількісної оцінки та високий ступінь променевого навантаження при динамічному спостереженні за хворим не відповідають вимогам, які висуваються до функціонального дослідження ШКТ.

На думку багатьох авторів [1], для розв'язання поставлених питань доцільно використовувати методику радіонуклідного дослідження моторно-евакуаторної функції шлунка. Сутність методики полягає в зовнішньому детектуванні послідовних змін швидкості лічби над ділянкою шлунка після прийому пацієнтом міченої радіонуклідом природної пробної їжі та обчисленні часу випорожнення кукси шлунка [2].

Задачею нашого дослідження стала детальна оцінка моторно-евакуаторної функції кукси шлунка і тонкої кишки у хворих, оперованих за розробленим у клініці способом дистальної резекції шлунка [3] шляхом використання динамічної гастросцинтиграфії.

У Донецькому обласному протипухлинному центрі (ДОПЦ) за розробленим у клініці способом у період із 1995 до 2001 року виконано 336 дистальних резекцій шлунка з приводу раку. Динамічну гастросцинтиграфію проведено 48 (27 чол. і 21 жін.) хворим після субтотальної резекції шлунка із закутуванням кукси тонкою кишкою в терміни від 1 до 5 років і більше. Максимальну кількість пацієнтів — 34 (70,8 %) склали особи віком від 50 до 59 років. За стадіями хворі розподілялися таким чином: в основному переважали пацієнти з II ст. — 11 осіб (22,9 %), III ст. — 6 (12,5 %) та I ст. — 5 (10,4 %). За контрольну групу було взято результати обстеження 53 пацієнтів, які прожили 5 років без ознак продовження захворювання і яким дистальну резекцію з приводу раку виконано за Більрот-II (Б-II) у модифікації Гофмейстера — Фінстерера. Вік хворих, стадія основного захворювання і статеву приналежність в обох групах були порівнянні.

Для дослідження використовували сцинтиляційну гамма-камеру, оснащену ЕОМ. Як пробний сніданок використовували 200,0–250,0 мл стандартно приготованої манної каші з 2 чайними ложками цукру. Такий щоденний дієтичний сніданок застосовували в пацієнтів у ранніх термінах після резекції шлунка, а також з діагностичною метою для провокування демпінг-синдрому. Як радіоактивну мітку до сніданку застосовували колоїдний розчин ^{99m}Tc із загальною активністю 5 МБк. Використання коротковічного елемента (період піврозпаду 6 годин) забезпечувало низьке променеве навантаження на пацієнта (істотно нижче ГДД), радіофармпрепарат (РФП),

який протягом часу дослідження зі шлунка не всмоктується. Положення пацієнта 30–40° від вертикалі, тривалість дослідження 10–90 хв, кількість імпульсів, отриманих відразу після приймання міченої їжі, приймали за 100 %. У подальшому ця кількість була вихідною для визначення кількісного вмісту РФП у шлунку. Препарат розподілявся рівномірно, вміст їжі в шлунку в кожний вірізок часу відповідав кількості радіоактивного препарату, яка залишилася. Сканування виконували від кардіальної частини шлунка до лінії гастроентероанастомозу (ГЕА), швидкості руху датчика — 6 мм/с, відстань сканування — 6 мм. Після дослідження протягом 1 години хворому рекомендували 10-хвилинну прогулянку і знову уклали його для сканування. В нормі евакуація, як правило, починається через 10–15 хв від моменту початку прийому їжі і завершується за 1–1,5 години. Через 15 хв доза становить $80 \pm 4,8$ % від уведеної, через 30 хв — $68 \pm 2,5$ %, через 60 хв — $51,0 \pm 6,4$ %, через 75 хв — $12,5 \pm 1,3$ % [3].

Візуальна оцінка отриманих зображень дозволила непрямо оцінити стан кукси резецированого шлунка, визначити форму, положення, розміри, тонус, розподіл РФП. Комп'ютерна обробка результатів дозволила окреслити зони інтересу ділянки кукси шлунка і тонкої кишки та тим самим отримати такі показники, як фракція евакуації харчового клубка і середній час (Т) його транзиту в цих зонах, та побудувати динамічні криві.

Кукса шлунка в хворих, які перенесли субтотальну резекцію із закутуванням тонкою кишкою, мала лійкоподібну форму, при цьому було збережено її тонус і простежувалися перистальтичні хвилі, на висоті яких мало місце порційне надходження імпрегнованої їжі через зону ГЕА.

У хворих після резекції за Б-II кукса шлунка атонічна, має мішкоподібну форму, перистальтика не простежується, евакуація їжі нерівномірна, в окремих випадках має місце швидке випорожнення у вигляді «провалювання».

В результаті проведення гастросцинтиграфічних досліджень виявлено істотні відмінності в швидкості та характері евакуації з кукси шлунка в основній і контрольній групах хворих (таблиця).

Залежність показників моторно-евакуаторної функції шлунка від типу виконаної операції

Операція	Показник, хв		
	T ₀	T _{1/2}	T
Субтотальна резекція шлунка із закутуванням кукси	4 ± 0,8	26 ± 10	59 ± 22,6
Резекція шлунка за Більрот-II	0	18 ± 12	40 ± 19

Примітка. T₀ — початок евакуації; T_{1/2} — половинне випорожнення; T — повне випорожнення.

Резюмуючи дані динамічної гастросцинтиграфії в хворих, оперованих за різними методиками, можна сказати, що виявлено істотні відмінності як у часі, так і в характері евакуації їжі зі шлунка. При аналізі ди-

намічних кривих було відзначено відсутність початкового періоду затримки евакуації в хворих, оперованих за Б-II, однак у всіх пацієнтів, яким було виконано субтотальну резекцію шлунка із закутуванням кукси тонкою кишкою, час затримки евакуації становив у середньому $4 \pm 0,8$ хв. Різко прискорена евакуація з кукси шлунка мала місце в 35 (66,0 %) хворих після резекції шлунка за Б-II. Причому в 6 (11,3 %) з них евакуація відбувалася за типом «провалювання». Помірно прискорену евакуацію спостерігали в 18 (37,5 %) хворих, яким було виконано субтотальну резекцію шлунка із закутуванням тонкою кишкою. Нормальний час евакуації виявлено у 26 (54,1 %) хворих після субтотальної резекції шлунка, 17 (32,0 %) — після операції, виконаної за Б-II.

Уповільнену евакуацію виявлено в 4 (8,3 %) хворих після субтотальної резекції шлунка, 1 (1,9 %) — після резекції за Б-II. Таким чином, практично в усіх пацієнтів контрольної групи на 60-й хвилині від початку сканування відзначено повну евакуацію їжі, тоді як у 30 (62,5 %) осіб досліджуваної групи в куксі шлунка все ще залишався РФП.

Застосування субтотальної дистальної резекції шлунка із закутуванням кукси тонкою кишкою дало можливість збільшити час перебування харчових мас у куксі шлунка, порівняно з резекцією за Б-II, уникнути «провалювання» хімуса у відповідну кишку, більше як у половини хворих забезпечити нормальний час евакуації їжі з кукси шлунка за рахунок закутування її петлею тонкої кишки, що вільно перистальтує і виконує функцію видаленого в ході операції антрального жому.

Література

1. Ишмухаметов А.И. Радионуклидная диагностика заболеваний органов пищеварения. — М.: Медицина, 1979. — 280 с.
2. Зубовский Г.А., Девышев М.И., Огнева Т.В. Радионуклидное исследование моторно-эвакуаторной функции желудка: Метод. рекомендации. — М., 1982.
3. Бондарь В.Г. // Архив клин. и эксперимент. мед. — 2000. — Т. 9, № 4.

О.С. Бондарук, В.С. Іванкова,
М.Ф. Гавриленко, Л.М. Барановська,
Т.В. Удатова, О.Б. Князева, І.М. Репецька,
Т.Г. Підлубна, Т.С. Головка,
С.Ф. Редкоусова, А.Р. Палюх,
Н.П. Доценко

Інститут онкології АМН України (м. Київ)

Безпосередні та найближчі результати хемопроменевої терапії із застосуванням антрациклінів при лікуванні місцевопоширеного раку грудної залози

Immediate and short-term results of chemoradiotherapy with antracyclins for local breast cancer

Сучасні технічні можливості коректного комп'ютерного планування на основі анатомічної інформації,

отриманої на КТ та МРТ, дозволяють істотно зменшити поглинуті при променевої терапії (ПТ) дози в серці й легенях. З метою створення рівномірного дозового розподілу в патологічному осередку й зменшення дози на здорові органи застосовують комбінацію тангенційних фотонних та електронних пучків. Для опромінювання внутрігрудних лімфатичних вузлів при раці грудної залози (РГЗ) також широко використовують електрони.

Метою нашої роботи було оцінити ефективність та безпечність хемопрменевої терапії (ХПТ) із застосуванням антрациклінів при лікуванні місцевопоширеного РГЗ, розробити й впровадити в клінічну практику методики опромінювання із застосуванням гальмівного та електронного випромінювання лінійного прискорювача електронів «Mevatron KD2».

За 1999–2002 рр. у відділенні ПТ Інституту онкології було проліковано 63 жінки з місцевопоширеним РГЗ. Залежно від тактики лікування хворі були розподілені на 2 групи: у 1-й (основній групі) проводили ПТ та ПХТ, у 2-й (контрольній) — тільки ПТ. Крім того, частині хворих 1-ї групи опромінювання проводили із застосуванням розробленої методики ПТ на лінійному прискорювачі електронів.

Основну групу складала 33 хворі на місцевопоширений РГЗ, середній вік яких становив $53,58 \pm 7,8$ року (31–73 р.). За критеріями TNM вони розподілилися таким чином: T2 — 9 (27,27 %), T3 — 19 (57,58 %), T4 — 5 (15,15 %); N1 — 5 (15,15 %), N2 — 28 (84,85 %); M0 — 33 (100 %). Контрольну групу складала пацієнтки з місцевопоширеним РГЗ — 30 жінок віком 34–71 р. (середній вік $52,17 \pm 5,1$ р.), яким було проведено тільки дистанційне опромінювання на фоні гормонотерапії як радикальний курс лікування. За поширеністю процесу розподіл хворих був таким: T1 — 2 (6,67 %), T2 — 10 (33,33 %), T3 — 14 (46,67 %), T4 — 4 (13,33 %); N0 — 11 (36,67 %), N1 — 12 (40 %), N2 — 7 (23,33 %); M0 — 30 (100 %). Отже, в контрольній групі переважали хворі з меншою поширеністю процесу, ніж в основній.

Перший курс поліхемотерапії (ПХТ) проводили перед початком дистанційної ПТ (ДПТ). Застосовували такий дозовий режим: внутрішньо в 1-й та 8-й дні: доксорубіцин — 30 мг/м^2 , циклофосфан — 700 мг/м^2 , 5-FU — $500\text{--}600 \text{ мг/м}^2$. Враховуючи досить велике дозове навантаження, можливість розвитку ускладнень, які потребують переривання курсу, було вирішено не проводити ПХТ паралельно з опромінюванням. Повторний блок «модифікованої» САФ виконували після закінчення повного курсу ДПТ (2 етапи). Наступні блоки ПХТ загальною кількістю 3–6 проводили кожні 4 тижні.

Усі хворі отримували гормонотерапію. Жінкам у менопаузі призначали антиестрогени (тамоксифен у дозі 20 мг на добу або тореміфен 60 мг на добу). Хворим у пременопаузі здійснювали медикаментозну кастрацію андрогенами (омнадрен 1,0 внутрим'язово 2 рази на місяць) призначенням антиестрогенів

після пригнічення менструальної функції.

Променеву терапію на апаратах РОКУС проводили за загальноприйнятою методикою в обох групах. Сумарну осередкову дозу (СОД) підводили, зазвичай, за два етапи з перервою на 14–21-шу добу. Разова осередкова доза (РОД) опромінення на грудну залозу становила 2,0 Гр до СОД 40–44 Гр; паралельно здійснювали опромінювання аксиларних, над- та підключичних, при необхідності — парастернальних лімфатичних вузлів РОД 2 Гр, до СОД 40 Гр на кожне поле. На другому етапі СОД на грудну залозу доводили до 60 Гр з урахуванням дози, отриманої на першому етапі.

Крім того, була розроблена й апробована в клінічних умовах методика симуляції та опромінювання хворих на РГЗ із використанням лінійного прискорювача електронів «Mevatron KD2». Були застосовані пучки гальмівного випромінювання з енергією 6 MeV та електронні пучки з енергіями 9–12 MeV.

Дистанційна променева терапія місцевопоширених форм РГЗ включає опромінювання первинного осередку (грудна залоза) та шляхів регіонарного лімфовідтоку (аксиларні, над-, підключичні та, при необхідності, парастернальні лімфатичні вузли). Розроблюючи методику опромінювання, ми брали до уваги такі загальні положення [1, 2]:

а) позиція пацієнтки під час сеансу опромінювання повинна бути максимально комфортною та легко відтворюватися;

б) число суміжних полів опромінювання має бути мінімальним, а умови їх розмежування — простими та надійними.

Для лікування хворих на РГЗ була розроблена методика опромінювання з двох напрямків латерального й медіального полів при тангенційному напрямку пучка опромінювання та третього прямого поля для радіаційної дії на лімфатичні вузли.

Плани опромінювання пацієнтів із РГЗ розробляли на тривимірній планувальній системі «Theraplan Plus» на основі сканів комп'ютерного томографа. На першому етапі планування окреслювали зовнішній контур пацієнта, об'єм радіаційного впливу та контури критичних органів (легені, серце, спинний мозок). Потім безпосередньо створювали план променевого впливу. Розміри полів, кути повороту коліматора та станини лінійного прискорювача для тангенційних полів добирали таким чином, щоб отримати рівномірний дозовий розподіл у всій пухлині та зменшити навантаження на критичні органи. За допомогою клиноподібних фільтрів ми забезпечували дозовий розподіл в об'ємі опромінювання таким чином, щоб гарантувати однорідність дози $\pm 5 \%$. При плануванні лікування поля підбирали, щоб максимальна глибина проходження пучка через легені не перевищувала 2–3 см.

Несиметричність об'єму опромінювання грудної залози та регіонарних лімфатичних вузлів технічно ускладнює задачу підведення гомогенної дози на весь осередок. Необхідно дотримуватись вимоги не пе-

ревищувати толерантний рівень легень, серця та бронхів, розташованих у безпосередній близькості до патологічного осередку. Тому при опромінюванні лімфатичних вузлів одним верхнім полем ми ретельно добирали геометрію цього поля, верхню межу якого розташовували так, щоб вона знаходилася не менше ніж на 3 см вище ключиці. Щоб запобігти переопромінюванню шкіри, слід не допускати виходу поля за межі шкіри. Межу розташовували на 1 см вбік від середньої лінії тіла, з метою зменшення опромінювання гортані та спинного мозку. Бокова межа знаходилася на перехресті середньої та латеральної третин ключиці, нижня — проходила через її край. Аксилярні лімфатичні вузли та надключичну ямку включали до об'єму опромінювання, тому нижню межу поля доводили до нижньої частини відповідного тангенційного поля.

У клінічній практиці для приведення у відповідність внутрішньої частини надключичного поля з верхньою частиною тангенційних полів застосовують різні методики. Щоб запобігти утворенню гарячих точок на перехресті полів, на поверхню тіла наносили контури останніх із проміжком 5–10 мм. Дивергенцію верхнього краю тангенційних полів зменшували поворотом столу на кут приблизно 5° так, щоб верхній край лежав горизонтально до відповідної верхньої межі об'єму опромінювання.

Усіх пацієнок опромінювали в положенні лежачи на спині, руки фіксували над головою. Положення пацієнтки мало залишатись однаковим при плануванні, симуляції та лікуванні. Запроваджуючи цю методику, ми розробили та виготовили пристрій для фіксації рук над головою.

Якщо пухлина була локалізована у внутрішньому квадранті грудної залози, додатково опромінювали парастернальні лімфатичні вузли. Для цього використовували пучки електронів 9–12 МеВ. Для індивідуального формування радіаційних полів були виготовлені додаткові коліматори за допомогою машини для нарізання блоків «Autimo 2D» (НЕК, Німеччина).

Променеву терапію проводили за радикальною програмою за розщепленою методикою — СОД підводили за 2 етапи з перервою на 12–14 діб. Разова осередкова доза опромінення на грудну залозу становила 2,0 Гр до СОД 40–44 Гр. Паралельно опромінювали аксилярні, над- та підключичні, парастернальні лімфатичні вузли РОД 2 Гр, СОД 40 Гр на кожне поле. На другому етапі СОД на грудну залозу доводили до 60 Гр з урахуванням дози, отриманої на першому етапі.

За описаною методикою на лінійному прискорювачі проліковано 8 хворих основної групи.

Велику увагу протягом дослідження приділяли ще двом факторам — токсичності запропонованих режимів хемопроменевої терапії, яку оцінювали згідно з рекомендаціями EORTC/RTOG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer та Radiotherapy Oncology Group) [3] і загальними критеріями токсичності (Common Toxicity Criteria) [4], а також визначенню оптимального комплексу

діагностичних процедур для оцінки ефективності запропонованого режиму терапії.

Для об'єктивізації оцінки відгуку пухлин грудної залози на цитостатичну терапію як перед початком лікування, так і протягом опромінювання й хемотерапії виконували ультразвукові та мамографічні дослідження. Крім того, контрольні дослідження робили через місяць після завершення лікування та через кожні 2–3 місяці протягом року. Після закінчення кожного курсу лікування та перед початком наступного (гормоно-, хемо- або променевої терапії) оцінювали розміри, структуру, васкуляризацію пухлини та регіонарних лімфатичних вузлів за даними комплексного УЗД в режимах КДК, енергетичного та імпульсного доплерівського картування. При проведенні мамографії оцінювали розміри, структуру пухлини, наявність кальцифікатів.

Слід відзначити відносно добру переносність запропонованої методики хемопроменевої терапії. Проведення дезінтоксикаційної терапії на наступну добу після ПХТ, застосування антиеметиків (особливо специфічних блокаторів 5НЗ-серотонінових рецепторів — ондансетрону, тропісетрону) перед ПХТ дозволяло ефективно запобігати розвиткові нудоти та блювання в переважній більшості хворих. Контрольні біохімічні аналізи крові свідчать про відсутність гепато- та нефротоксичності вище II ст. Протягом першого етапу лікування близько половини хворих обох груп відзначали млявість, підвищену стомлюваність. Протягом лікування (ПХТ та повний курс ДПТ) спостерігалася тенденція до помірного зниження рівня гемоглобіну.

Лейкопенії, які розвинулися після першого блоку САФ у більшості випадків не перевищували I–II ступеня токсичності (I ст. у 21,21 % хворих, II — у 15,15 %). У 4 осіб (6,06 %) мав місце короткочасний епізод лейкопенії III ст., який минув після призначення короткого курсу дексаметазону. У 4 пацієнок (6,06 %) розвинулася стійка лейкопенія IV ст., яка потребувала призначення гемопоетичних факторів росту (граноцит або нейпоген). Слід зазначити, що майже в усіх хворих із тяжкою лейкопенією високою була чутливість до цитостатиків. Наприклад, одна з хворих (III ст.), якій було проведено лише один курс САФ та повний курс ДПТ, живе без ознак рецидиву захворювання протягом 2 років. У контрольній групі (при проведенні тільки опромінювання) лейкопенія I ст. спостерігалася у 2 хворих (10 %), II ст. — у 1 (5 %).

При проведенні наступних курсів ПХТ спостерігалася тенденція до збільшення кількості та тривалості лейкопеній (якщо протягом першого курсу ПХТ майже в половини хворих зовсім не визначали випадків цієї патології, то при наступних курсах їх кількість вірогідно зростала), що вимагало профілактичного призначення глюкокортикоїдів перед проведенням цитостатичної терапії. Так, після трьох курсів САФ частота та тяжкість гематологічної токсичності розподілилися таким чином: I ст. — 7,14 %, II ст. — 28,57 %, III ст. — 42,86 %, IV ст. — 15,71 % відповідно.

Поряд із цим, незважаючи на активну місцеву протизапальну терапію, проведення неоад'ювантної ПХТ, особливо САФ, імовірно за рахунок застосування доксорубіцину [8], суттєво збільшувало відсоток та тяжкість променевиx дерматитів. Так, вологі дерматити з ерозіюванням (III ст.) спостерігались у 18,18 % хворих, дерматити II ст. — у 45,45, I ст. — в 36,36 %. У контрольній групі (тільки ДПТ) за ступенем тяжкості дерматитів хворі розподілилися таким чином: III ст. — 10 % пацієнток, II ст. — 30, I ст. — 60.

Вивчаючи перебіг пухлинного процесу під впливом цитостатичної терапії, особливості, термін відповідних змін та інформативність різних методів контролю, ми зіткнулися з істотними розбіжностями між результатами клінічного та інструментального дослідження пухлини. Так, розміри первинного осередку, визначеного клінічно, в середньому вдвічі перевищували такі, отримані при УЗД та мамографії. Аналогічна картина спостерігалася при вивченні змін пухлини протягом лікування. В частини хворих клінічне зменшення розмірів первинного осередку спостерігалася вже при досягненні дози 25–30 Гр, тоді як УЗД та мамографія демонстрували відсутність ефекту або незначну позитивну динаміку. Імовірно, це пов'язано зі зменшенням перифокального набряку, який не визначається інструментально. Ми також не спостерігали істотних змін кровотоку в пухлині ані після I блоку ПХТ, ані після закінчення I етапу опромінювання. Разом з тим, у зазначений термін (після ПХТ та I етапу ДПТ) відзначалася інструментально підтверджена виражена регресія аксилярних лімфатичних вузлів на 50–70 %, що, певно, підтверджує експериментальні дані про більшу чутливість метастатичних клонів до цитостатичного впливу. При проведенні ультразвукового дослідження перед II етапом ДПТ у третини хворих відзначалося зменшення кількості судинних пікселів, що свідчить про зниження інтенсивності кровотоку; ці зміни також були більш вираженими в лімфатичних вузлах, ніж у первинній пухлині. У 13 (39,39 %) хворих регресія первинного осередку понад 50 % спостерігалася після ПХТ та повного курсу ДПТ. У групі, де проводилася тільки ДПТ, повну регресію пухлини спостерігали лише в 1 (5 %) хворої, у переважної ж більшості (80 %) мала місце стабілізація процесу. Втім при білатеральному ураженні або набряково-інфільтративному рості майже всі потребували проведення неодноразових повторних курсів ПХТ, щоб отримати виражений клініко-інструментальний ефект. Особливо це стосується набряково-інфільтративних форм РГЗ. Водночас застосування САФ та ДПТ привело до регресії аксилярних лімфатичних вузлів понад 50 % уже після I етапу опромінювання у 19 (57,58 %) хворих.

Наявність відстроченої реакції пухлини на цитостатичну терапію дозволяє вважати доцільним проведення

оцінки ефекту не відразу після завершення етапу лікування, а перед наступним етапом. Крім того, для поширених форм РГЗ оцінювати ефект лікування має сенс не раніше, ніж після 3 курсів ПХТ.

Ми не спостерігали вірогідної різниці за характером променевих реакцій та за ступенем регресії пухлини між хворими, яким проводили опромінювання на кобальтових апаратах та на лінійному прискорювачі. Потрібні подальші дослідження в цьому напрямку. Отримані дані свідчать на користь безпечності та адекватності розробленої методики симуляції та опромінювання із застосуванням лінійного прискорювача.

У термін спостереження від 6 міс. до 2,5 року рецидиви захворювання після 3–6 курсів САФ були діагностовані в 4 (12,1 ± 3,7 %) пацієнтів; віддалені метастази — в 2 (6,06 ± 1,9 %); цим хворим надалі застосовували схеми з таксанами, капецитабіном. Протягом лікування ми не спостерігали прогресії на його фоні. Слід зазначити, що майже в половини обстежених резистентність до антрациклінів виникала вже після третього курсу САФ, що потребувало зміни схеми лікування. Від прогресування хвороби в зазначений термін спостереження померла 1 (3,03 ± 1,1 %) особа. В контрольній групі (ДПТ + тамоксифен) при аналогічній тривалості спостереження локальні рецидиви виникли в 6 (20,0 ± 5,6 %) хворих, віддалені метастази — у 8 (27,67 ± 4,01 %), прогресування процесу на фоні лікування — у 4 (13,33 ± 6,9 %). Від прогресування процесу померли 4 (13,33 ± 6,9 %) хворі. Результати статистичної обробки даних свідчать, що застосування системної цитостатичної терапії вірогідно ($p < 0,01$) зменшує частоту виникнення віддалених метастазів у хворих на РГЗ, покращує віддалені результати.

Отже, схеми на базі антрациклінів у поєднанні з дистанційним опромінюванням та гормонотерапією є ефективним лікувальним комплексом при місцевопоширеному РГЗ. Застосування такої схеми протипухлинної терапії дозволяє істотно поліпшити безпосередні та віддалені результати лікування.

Застосування хемопроменевої терапії при лікуванні РГЗ потребує розробки відповідного комплексу засобів для профілактики та лікування реакцій та ускладнень.

Розроблена методика симуляції та опромінювання хворих на РГЗ із застосуванням гальмівного та електронного випромінювання лінійного прискорювача є безпечною і відповідає міжнародним стандартам гарантії якості ПТ.

Література

1. Лучевая терапия в лечении рака: Практик. рук-во / Всемир. организ. здравоохр. — 2000. — С. 8–10.
2. Голдобенко Г.В., Костылев В.А. Проблемы радиационной онкологии. — М.: АМФ-Пресс, 2000. — С. 32–33.
3. Radiotherapy Oncology Group. Practical guidelines for clinical trials, 1987. — P. 38–39.
4. Common Toxicity Criteria. Version 2.0. — 1998. — 28 p.

О.І. Бутрім, В.В. Цветкова,
В.В. Новопащенко, Г.В. Цвігун
Головний військовий клінічний госпіталь
МО України (м. Київ)

Перший досвід застосування променевої терапії та темодалу при комбінованому лікуванні метастазів у головний мозок

The first experience of radiotherapy and Temodal application in combined treatment of brain metastases

Досягнення сучасної онкології вимагають перегляду підходів до лікування хворих, яких раніше вважали некурабельними, зокрема, пацієнтів із метастазами в головний мозок (ГМ). Така локалізація метастазів звужує можливості хірургічного методу (біологічно нерадикальна операція) і хемотерапії (гематоенцефалічний бар'єр). Винахід нового протипухлинного препарату — темодалу, який проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, демонструє безперечний успіх сучасної хемотерапії.

Темодал — новий цитостатичний алкілюючий препарат другого покоління, який належить до класу імідазотетразинів. Основним механізмом дії темодалу є метилування дезоксирибонуклеїнової кислоти, що забезпечує протипухлинний ушкоджувальний ефект.

В огляді публікацій 37-го з'їзду Американського товариства з клінічної онкології (ASCO), який відбувся в Сан-Франциско (Каліфорнія, США) 12–15 травня 2001 р., обґрунтовано доцільність застосування темодалу при солідних метастазах пухлин у ГМ.

Поліпшення результатів лікування метастазів у ГМ (променева терапія і темодал) підтверджує І.В. Піддубна (Російська медична академія післядипломної освіти, 2001 р.).

За період 2001–2002 рр. у відділенні променевої терапії (ПТ) Головного військового клінічного госпіталю МО України комбіноване лікування із застосуванням темодалу проведено 8 жінкам віком 36–52 роки, які мали метастатичне ураження ГМ. За первинною локалізацією пухлинного процесу в 4 хворих були пухлини легень, у 3 — пухлини грудної залози і в 1 — меланома шкіри. У 2 хворих із пухлинами грудної залози і в 1 з пухлиною легень були численні метастази, в інших — солітарні. Поля опромінювання розмічали на планувальному пристрої «Teroplan-Plus» виробництва фірми «Nordion» (Канада). В поля опромінювання включали уражені метастазами ділянки ГМ.

Променеву терапію проводили на гамма-терапевтичному апараті «Teratron-780 С» фірми «Teratronics» (Канада) з потужністю дози 196–160 R/хв, ВДП — 80 см. Опромінювання проводили за розщепленою методикою з разовою осередковою дозою 2,0 Гр, СОД 40–60 Гр. Одна хвора отримала два курси ПТ.

Темодал виробництва фармацевтичної компанії «Шерінг-Плау» (США) застосовували за двома схемами. Шість хворих приймали темодал по 200 мг/м²

5 днів з кожних 28 після закінчення курсу ПТ. Дві пацієнтки приймали по 60–75 мг/м² паралельно з ПТ, потім по 150 мг/м² 5 днів з кожних 28 (3–6 курсів).

На контрольних КТ- або МРТ-дослідженнях протягом 1,5–6 місяців відзначалася стабілізація осередкового процесу ГМ у 3 хворих, зменшення розмірів, зникнення дрібних осередків у 4 і продовження збільшення пухлини в 1 хворій.

На підставі проведених досліджень можна відзначити, що комбінація ПТ з темодалом є найбільш ефективним паліативним методом лікування хворих із метастазами в ГМ.

А.В. Важенин, П.А. Карнаух

ПНИЛ «Радиационная онкология
и ангиология» ЮУНЦ РАМН (г. Челябинск,
Россия),

Челябинский областной онкологический
диспансер

Совместное развитие онкологической службы крупного региона и наукоемких центров ВПК на основе реальной высокотехнологичной конверсии

Joint development of oncological services of a large region and scientific centers of military industrial complexes based on real high-technology conversion

Уральский Федеральный округ, характеризующийся высокой онкологической заболеваемостью, имеет свою онкологическую школу и ряд уникальных наукоемких центров ВПК, обладающих значительным и часто невостребованным научным потенциалом. Совместная работа онкологов и ученых ВПК может дать многое как медицине, так и предприятиям в плане реализации имеющихся технологий и занятости сотрудников.

С начала 90-х годов НИИИТ, ВНИИТФ-Федеральный ядерный центр и Челябинский областной онкологический центр успешно реализуют ряд программ в указанном направлении, ориентированных на создание комплекса для гипертермии злокачественных опухолей, создание комплекса нейтронной терапии для лечения злокачественных новообразований, разработку отечественного рентгеновского компьютерного томографа (КТ) и создание центра позитронно-эмиссионной томографии.

В течение последних нескольких лет проблемы диагностики и лечения рака простаты (РП) привлекают внимание врачей различных специальностей, что обусловлено повсеместным значительным ростом заболеваемости. В России на долю РП приходится 5,0 % всех злокачественных новообразований у мужчин, а прирост заболеваемости с 1989 по 1999 г. составил 60,2 %. В Челябинской области заболеваемость РП увеличилась с 9,5 на 100 тыс. мужского населения в 1991 г. до 18,5 — в 2002 г. В последние 10 лет широкомасштабные исследования позволили

добиться заметного прогресса в диагностике и лечении этого вида злокачественных новообразований.

Лучевая терапия (ЛТ) благодаря развитию и совершенствованию радиотерапевтической техники с мегавольтным излучением прочно зарекомендовала себя и в настоящее время является одним из ведущих консервативных методов лечения РП во всех стадиях, особенно при распространенных формах опухолевого процесса. Тем не менее сейчас идет поиск новых методов лечения, позволяющих добиться повышения эффективности ЛТ. Одним из таких эффективных методов является локальная трансуретральная радиочастотная термотерапия (ЛТРТ).

В ЧООД проводилась локальная трансуретральная терапия в сочетании с дистанционной гамма-терапией (ДГТ) в динамическом режиме больным с распространенными формами РП. Для ЛТРТ использовался отечественный аппарат РАДИО-ТЕРМ-Ч, разработанный в НИИИТ-высокочастотные комплексы. Аппарат оказывает локальное трансуретральное термальное воздействие на предстательную железу в радиочастотном диапазоне 40 МГц. При данном режиме воздействия повреждающим действием ЛТРТ являются прямая тепловая деструкция опухоли в режимах от 50–59 °С, приводящая к денатурации белка в зоне воздействия; усиление оксигенации органа за счет его гиперемии и, как следствие этого — увеличение радиопоражаемости опухоли; формирование в опухоли белка термального шока, индуцирующего иммунную реакцию.

В течение последних трех лет по данной методике мы провели лечение 112 пациентам. Анализируя результаты лечения, следует отметить, что локальная гипертермия позволяет улучшить результаты дистанционной ЛТ в 2 раза.

До 30 % больных с тяжелыми радиорезистентными формами злокачественных новообразований (40–50 тыс. человек в год по России) нуждаются в ЛТ с применением плотноионизирующего нейтронного излучения. Для некоторых групп опухолей этот показатель достигает 70–90 %. Применение фотонно-нейтронной терапии улучшает отдаленные результаты лечения больных с радиорезистентными опухолями на 20–35 %.

На сегодняшний день использование нейтронной терапии получило поддержку в 25 специализированных центрах мира (США, Канада, ФРГ, Нидерланды, Япония, ЮАР, Южная Корея, Саудовская Аравия). В России применение нейтронов началось с 1983 г. в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН и НИИ ядерной физики Томска и с 1985 г. — в Медицинском радиологическом научном центре РАМН г. Обнинска.

Наш комплекс нейтронной терапии создавался с 1993 г. и полноценно функционирует с 1999 г. Здесь получило лечение около 300 онкологических больных. Результаты лечения свидетельствуют о перспективности данного метода, однако производительность комплекса составляет всего 100–120 человек в год,

тогда как требуется не менее 700–800.

К настоящему моменту в нашей клинике накоплен опыт лечения 282 пациентов, имеющих опухоли головы—шеи (рак слизистой дна полости рта, языка, ротоглотки, гортани, гортаноглотки, носоглотки, носа, нижней челюсти, верхнечелюстной пазухи, опухоли головного мозга, метастазы рака в лимфатические узлы шеи). Всем пациентам проведено радикальное фотонно-нейтронное облучение. Фотонный этап ЛТ пациенты проходили в Челябинском областном онкологическом центре с использованием гамма-терапевтических аппаратов РОКУС-М, АГАТ-Р, медицинских линейных ускорителей электронов «Philips» SL-15 и SL-20. Этап нейтронного облучения проводился в Центре нейтронной терапии на базе Федерального ядерного центра (г. Снежинск) в режиме мультифракционирования с РОД 0,3 Гр 2 раза в день до СОД 2,4 Гр (по относительной биологической эффективности соответствует 14,4 Гр гамма-излучения). Вклад нейтронного облучения в суммарную дозу фотонно-нейтронной терапии составил 18–25 %.

В результате проведенного лечения получены следующие результаты: полная резорбция опухоли достигнута у 79 % больных; резорбция более 50 % опухоли — у 12 % больных; менее 50 % — у 9 %. У 76 % пациентов достигнута полная ремиссия, у 2 % наблюдался ранний рецидив, у 8 % — неизлеченность процесса. Результаты лечения по традиционным методам оказались в 1,5 раза хуже указанных данных. Таким образом, при лечении радиорезистентных злокачественных опухолей более оправдано использование сочетанной фотонно-нейтронной ЛТ.

В 2001 г. совместно с ЧООЦ было подготовлено техническое задание на модернизацию комплекса нейтронной терапии. Финансирование работ осуществляется администрацией Челябинской области. В настоящий момент в рамках модернизации комплекса ведутся работы по увеличению мощности генератора быстрых нейтронов, практически готов проект реконструкции здания. Ввод модернизированного комплекса в эксплуатацию планируется в 2003 г. Его производительность увеличится в 5–6 раз. Рентгеновская томография является на сегодня наиболее точным и качественным методом диагностики подавляющего большинства поражений внутренних органов человека. Ни один раздел современной медицины не обходится без применения КТ, а такие специальности как нейрохирургия, онкология, неврология вообще не могут качественно работать без него. Сегодня в России насчитывается несколько сотен таких аппаратов, стоимость каждого из них составляет 0,6–1,5 млн долларов. Все они произведены фирмами «Philips», «Siemens» и «General Electrics». Отсутствие отечественного конкурентоспособного аппарата значительно отягощает бюджет здравоохранения регионов и России в целом.

В плане решения этой задачи завершается разработка рентгеновского компьютерного томографа РКТ-01, предназначенного для проведения массо-

вых диагностических исследований. Практически все агрегаты томографа РКТ-01 разработаны и изготовлены в РФЯЦ-ВНИИТФ. Экономические расчеты позволяют утверждать, что стоимость томографа и его сервисного обслуживания будет значительно ниже, чем у импортного оборудования. Томограф РКТ-01 уже прошел технические испытания и сейчас в Челябинском областном онкологическом центре ведутся медицинские испытания.

В настоящее время ядерные излучения находят все большее применение в медицине. Одним из перспективных направлений их использования являются диагностические радионуклидные исследования. Особое значение радионуклидная диагностика приобрела в связи с появлением возможности использования ультракороткоживущих изотопов (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{82}Rb), имеющих периоды полураспада от 1 до 110 мин и являющихся излучателями позитронов. Появление современных высокочувствительных устройств для пространственной регистрации ядерных реакций открывает новые возможности в области ранней диагностики многих онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений деятельности центральной нервной системы. В целом этот метод известен как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), и в последние годы он активно внедряется в развитых странах. Проект создания такого комплекса на базе РФЯЦ-ВНИИТФ и ЧООЦ является логическим продолжением перечисленных выше работ.

Одной из особенностей ПЭТ-центра является оснащение и одновременное функционирование в высокотехнологичном комплексе нескольких основных составляющих — циклотрона для производства ультракороткоживущих нуклидов, биосинтезатора для получения медицинских радиофармпрепаратов со специальным блоком для их введения в организм обследуемых пациентов, позитронно-эмиссионного томографа с компьютерной системой для визуальной регистрации и математической обработки полученных изображений, а также ряда вспомогательных устройств. ПЭТ-центр — это сложный диагностический комплекс, работу которого должны обеспечивать высококвалифицированные специалисты различного профиля. В этой связи задачу создания современного ПЭТ-центра на базе ЧООЦ и РФЯЦ можно считать весьма актуальной и целесообразной. Производительность используемого циклотрона позволит обеспечить эксплуатацию 3 томографов и в перспективе довести пропускную способность до 5–6 тыс. человек в год. Это позволит обеспечить потребность в данном виде диагностических исследований всех областей Уральского федерального округа.

Создание ПЭТ-центра в Снежинске — это логическое развитие работ, проводимых ВНИИТФ совместно с ЧООЦ.

Полагаем, что представленный опыт может быть интересным и пригодным к тиражированию на другие отрасли, учреждения и центры медицины и ВПК.

А.В. Важенин, А.А. Фокин, В.Н. Королев, М.В. Васильченко, А.А. Лукин, Л.Э. Брежнева

ПНИЛ «Радиационная онкология и ангиология» ЮУНЦ РАМН (г. Челябинск, Россия), Челябинский областной онкологический диспансер

Применение ионизирующего излучения в профилактике сосудистых рестенозов

The use of ionizing radiation for prevention of vascular restenosis

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

Целью работы было разработать рациональную методику и определить сроки подведения дистанционной гамма-терапии (ДГТ) с учетом радиобиологических особенностей реакции сосудистой стенки и синтетических пластических материалов, оценить эффективность применения ДГТ для профилактики гиперпластических рестенозов оперированных артерий, а также определить показания и противопоказания для проведения профилактического облучения реконструированных артерий различных локализаций.

Мы провели лечение 72 пациентов в возрасте 33–76 лет (в среднем — 60,2 года). Структура обследованных больных по возрасту: 30–39 лет — 12,4 %, 40–49 — 14,8 %, 50–59 — 22,5 %, 60 лет и более — 50,3 %; по полу: мужчины — 78 %, женщины — 22 %. Больных с атеросклеротическим поражением артерий было 56 (77,6 %), с патологической извитостью — 7 (10,4 %), с опухолевой инвазией сосудов — 9 (12 %). Выполнены следующие операции: каротидная эндартерэктомия с заплатой из политетрафторэтилена (ПТФЭ) — 13, каротидная эндартерэктомия с заплатой из аутовены — 16, эверсионная эндартерэктомия из внутренней сонной артерии — 3, резекция внутренней сонной артерии с реимплантацией в общую сонную артерию — 6, удаление опухолей шеи с протезированием общей сонной артерии и внутренней сонной артерии — 9, аортобифemorальное шунтирование — 4, перекрестное бедренно-бедренное шунтирование — 4, тромбэндартерэктомия из артерий нижней конечности — 13, баллонная ангиопластика подключичной артерии — 2, подмышечно-бедренное внеанатомическое шунтирование протезом из ПТФЭ справа — 1, резекция правой позвоночной артерии с реимплантацией в подключичную — 1. После заживления ран первичным натяжением с 10–14-го послеоперационного дня начинали лечение пря-

мым полем 4 см на 6–12 см. Число полей облучения определяли по количеству зон сосудистых реконструкций. Расчет глубины и точности локализации осуществляли с помощью симулятора и спирального компьютерного томографа «Tomoscan SR 5000». К зоне интереса подвели 5 фракций по 4 Гр в течение 5 дней до суммарной очаговой дозы (СОД) 20 Гр.

За больными наблюдали на протяжении 2–36 (в среднем 14,7) мес. Контролировали неврологический статус и проходимость артерий средствами ультразвуковой доплерографии, дуплексного сканирования, компьютерной томографии. Признаков аневризм, увеличения количества ранних или поздних инфекционных осложнений не было отмечено. Гемодинамически значимые рестенозы (сужение > 50 % просвета артерии) встретились в 2 случаях.

Полагаем, что курс ДГТ, проведенный на зоны реконструкции ветвей дуги аорты с СОД 20 Гр в сроки 10–14 дней после операции, не увеличивает частоту хирургических осложнений, легко переносится больным и представляется технически простым, эффективным и малозатратным методом профилактики гиперпластических рестенозов реконструированных ветвей дуги аорты. Показанием для лучевой терапии считаем любую артериальную реконструкцию на ветвях дуги аорты, артериях подвздошно-пахового и бедренно-подколенного участка периферического артериального русла. Противопоказаниями являются нагноение послеоперационной раны и предшествующее лучевое лечение по поводу опухоли в зоне реконструкции. Относительными противопоказаниями являются возраст больного до 18 лет и беременность (среди наших больных таких случаев не было).

Используемые дозы безопасны для применяемых синтетических материалов.

А.В. Важенин, Р.Н. Чернаков,
О.В. Таскаев, М.В. Васильченко,
П.А. Карнаух

*ПНИЛ «Радиационная онкология и ангиология»
ЮУНЦ РАМН (Челябинск, Россия),
Челябинский областной онкологический
диспансер*

Сравнительные аспекты комбинированного и хирургического лечения рака мочевого пузыря Comparison of combined and surgical treatment for bladder cancer

Злокачественные новообразования мочевого пузыря являются вторыми по частоте (35 %) встречаемости новообразованиями мочеполового тракта в Российской Федерации (Матвеев Б.П., 1999).

При своевременной диагностике 80 % опухолей мочевого пузыря относятся к поверхностным формам, т.е. глубина их проникновения ограничена слизистым и подслизистым слоем (Т₀, Т₁). Основным методом лечения поверхностного рака мочевого пузыря является его трансуретральная резекция (ТУР).

Из литературы известно, что в среднем рецидив опухоли после ТУР в течение 3 лет встречается у 45–55 % больных (Матвеев Б.П., 1999)

За период с 1994 по 2002 г. в условиях Челябинского областного онкологического диспансера прошли лечение 187 больных раком мочевого пузыря — мужчин 148, женщин — 39. Их возрастной состав был следующим: до 30 лет — 4; 31–40 — 6; 41–50 — 21; 51–60 — 54; 61–70 — 81; 71–80 — 19; старше 80 лет — 2. У всех пациентов при гистологическом исследовании был подтвержден диагноз, который показал, что больные распределились следующим образом: переходно-клеточный рак 1-й степени анаплазии — 24; 2-й степени — 73; 3-й степени — 26; папиллярный рак — 9; низкодифференцированный — 2; без указания степени анаплазии — 53. По категории Т: Т₁ — 19, Т₂ — 75, Т₃ — 74, Т₄ — 19.

Из общей группы больных (187) 45 получили только хирургическое лечение, 110 — комбинированное: оперативное в сочетании с лучевой терапией; 21 — хирургическое в сочетании с внутривезикулярной химиотерапией; 11 — симптоматическое. Из группы больных, получивших комбинированное лечение (110) 4 лучевую терапию проводили в предоперационном периоде в режиме среднего фракционирования по 4 Гр до СОД 20 Гр на область мочевого пузыря. Остальные (106) получили послеоперационный курс лучевой терапии на область малого таза до СОД 60–65 Гр. Структура осложнений после лучевой терапии была следующей: ректит — 4 (4,4 %), цистит — 8 (8,8 %), фиброз передней брюшной стенки — 2 (2,2 %), микроцистит — 4 (4,4 %).

В сроки наблюдения до 3 лет из группы больных с только хирургическим лечением рецидив возник у 13 (61,9 %) из 21 пациента, в группе больных, получивших комбинированное лечение — у 11 (10 %) из 110. На основании полученных первых данных можно говорить о преимуществе комбинированной терапии над изолированным хирургическим лечением рака мочевого пузыря.

Ю.К. Вівчаренко, С.С. Долик, І.А. Голотюк,
В.Я. Русінова, М.В. Мицак
*Обласний клінічний онкологічний диспансер
(м. Івано-Франківськ)*

Хемоімунпромене́ве лікування раку вувльви 3b–4a–b стадії Chemoradiation treatment for stage IIIb–IVa–b vulva cancer

Рак вувльви (РВ) заслуговує на увагу в зв'язку із тяжкістю, агресивністю перебігу та, відповідно, низькою ефективністю лікування. Це зумовлено анатомо-топографічними та морфофункціональними особливостями даної зони (структура м'яких тканин, кровотоку та лімфообігу), схильністю до інфільтративного росту, лімфогенної дисемінації, раннього метастазування, у зв'язку з чим понад 75 % хворих

надходять на лікування в 3–4-й стадіях захворювання. У випадку місцевопоширеного РВ 3b–4a–b стадії хірургічний метод лікування використовують рідко, а перевагу віддають променевої терапії (ПТ) у різних її варіантах. Застосування ПТ як самостійного методу не дозволяє повністю розв'язати проблему якості та ефективності лікування, зумовлює низький відсоток видужань чи стійкої ремісії протягом 3 і більше років (17–31 %); 5-річне виживання становить 6,2–28,5 % [1].

Тому останнім часом велику увагу приділяють використанню радіомодифікувального підсилення ефективності ПТ, зокрема, поліхемотерапії (ПХТ), електрон-акцепторних сполук, криогенного методу лікування, проведенню локорегіонарної поліхемотерапії (ендолімфатичним, лімфотропним методом, паратуморальним введенням ХП) [2].

Оцінено ефективність хемопроменевого лікування у 17 хворих, тільки променевого лікування — у 6, а також безпосередні результати даної методики згідно з критеріями ефективності ВООЗ: повну та часткову регресію, стабілізацію, прогресування.

Лікування розпочинали проведенням катетеризації лімфатичних судин, яку здійснювали оригінальним методом за допомогою спеціального інструментарію в нижній чи середній третині стегна під місцевою анестезією. Для цього виділяли глибокі лімфатичні (1–2) підфасціальні судини. Інфузію хемопрепаратів здійснювали з допомогою одноразових систем, крапельним методом протягом 1,5–3 годин. Хемопрепарати вводили на 0,9 %-вому розчині натрію хлориду та 5 %-вому розчині глюкози.

Перед введенням хемопрепаратів ендолімфатично за 24 години внутрішньо вводили вінкристин у дозі 1 мг. Схеми застосування хемопрепаратів при ендолімфатичній поліхемотерапії (ЕЛПХТ) (разові дози) такі:

5-ФУ (15 мг/кг маси) — 1–1,5 г;
циклофосфан (15 мг/кг маси) 1–1,5 г;
метотрексат (0,8–1 мг/кг маси) — 60 мг;
платина — 50 мг.

Хемопрепарати ендолімфатично вводили послідовно з інтервалом 48 годин. Проведення ЕЛПХТ тривало 7–8 днів і в більшості випадків не вимагало спеціальної супровідної терапії.

Паралельно ми ендолімфатично вводили антибактеріальні препарати (антибіотики, бісептол) при потребі, а також паратуморально — метотрексат (разова доза (РД) 10 мг, сумарна доза (СД) 50–60 мг). По закінченні ЕЛПХТ хворі отримували повний курс поєднано-променевої терапії в 2 етапи.

Перший етап — дистанційну гамма-терапію на осередок РОД 2 Гр щоденно до СОД 30 Гр, на шляхи лімфовідтоку РОД 2 Гр щоденно до СОД 35–40 Гр.

Після 2–3 тижнів перерви проводили 2-й етап ПТ: контактну гамма-терапію РОД 6–8 Гр (ручним способом або на апараті АГАТ–ВУ) 2 сеанси на тиждень до СОД 50 Гр та дистанційну гамма-терапію на резидуальні регіонарні лімфовузли — РОД 2 Гр 3 фракції на тиждень до 15–20 Гр (локальним полем). Паралельно на другому етапі паратуморально вводили лаферон РОД 3 млн од. № 10 (СД — 30 млн од.).

По закінченні повного курсу лікування проводили консилярний огляд онкогінеколога та радіолога з метою визначення ефективності проведеного лікування і його подальшої тактики.

В табл. 1 наведено дані про кількість хворих на РВ 3–4-ї стадії, яким було проведено хемопроменеве лікування за даною методикою (17 хворих) та променеве за загальноприйнятою методикою (6 хворих). Морфологічно у пацієнток діагностовано плоскоклітинний рак: з ороговінням — у 15 осіб (65 %), без ороговіння — у 8 (35 %).

Таблиця 1 — Розподіл хворих на рак вульви за поширеністю пухлинного процесу та роками спостереження

Стадія	Кількість осіб						
	1996	1997	1998	1999	2000	2001	Разом
С-г вульви 3b ст.	3	1	3	1	4	6	18
С-г вульви 4a та 4b ст.	1	1	1	1	—	1	5

У табл. 2 подано порівняння результатів ефективності даної методики лікування (згідно з критеріями оцінки лікувального ефекту ВООЗ 1986 р.) з використанням тільки ПТ.

При проведенні хемоімунпроменевого лікування у стані пацієнток зафіксовано низку істотних переваг перед результатами традиційних методик:

Таблиця 2 — Ефективність лікування поширених форм раку вульви залежно від методу лікування

Лікування	Кількість хворих				
	регрес		стабілізація	прогресування	разом
	повний	частковий			
Хемоімунпроменеве	5 (29,4 %)	8 (52,9 %)	2 (11,7 %)	2 (11,7 %)	17
Тільки променеве	1 (16,6 %)	2 (33,3 %)	2 (33,3 %)	1 (16,6 %)	6

вищий відсоток повної та часткової регресії; набагато коротший термін початку регресії первинної пухлини та регіонарних лімфовузлів практично в процесі проведення ЕЛПХТ, а також швидке купірування запальних проявів навколо пухлини;

практичну відсутність значних місцевих та загальних ускладнень при проведенні регіонарної ЕЛПХТ, мінімальну потребу в супровідній терапії;

при регіонарній ЕЛПХТ і паратуморальному введенні метотрексату і лаферону створюються умови для набагато більшого ефекту ПТ;

при регіонарній ПХТ використовують порівняно недорогі хемо- та імунопрепарати, доступні пацієнтам за ціною.

В табл. 3 представлені дані про виживаність хворих на РВ відповідно до проведеного лікування.

Таблиця 3 — Виживаність хворих на місцевопоширений рак вульви залежно від методу лікування

Лікування	Кількість хворих, виживання		
	до 1 року	більше 1 року	3 роки
Хемопроменеве	15 (88,2 %)	9 (53 %)	2 (11,7 %)
Тільки променеве	5 (83 %)	1 (17 %)	—

Аналіз цих даних свідчить про недостатню ефективність тільки ПТ раку даної локалізації в занедбаних випадках. Порівняно кращі результати (безпосередні та найвіддаленіші) при застосуванні хеміімунпроменевого методу лікування.

Таким чином, проведене дослідження свідчить про необхідність подальшого широкого вивчення ефективності запропонованої нами методики хеміімунпроменевого лікування при місцевопоширених, неоперабельних формах раку вульви, що дозволить розв'язувати значні медико-соціальні та економічні проблеми.

Література

1. Воробйова Л.І. Перший зїзд онкологів країн СНД. — М., 1996. — Ч. 1. — С. 450–453.
2. Івчук В.П. Модифікація променевого лікування як нова перспектива в радіаційній онкології: Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л. Шупика. — К., 2002. — Вип. 1, кн. 2. — С. 229–235.

Г.М. Вусатенко, І.М. Гришина
Черкаський обласний онкологічний диспансер

Досвід лікування хворих зі злякисними новоутворами кореня язика у відділенні променевої терапії Черкаського обласного онкологічного диспансеру (1997–2001 рр.)

The experience of tongue root tumor treatment at Radiation Therapy

Department of Cherkassy Regional Oncology Hospital (1997–2001)

Серед усіх злякисних пухлин, що зустрічаються в людини, 20 % локалізовано в ділянці голови та шиї. Новоутвори порожнини рота й ротоглотки посідають друге місце серед пухлин голови та шиї після раку гортані. Рак слизової оболонки порожнини рота найчастіше розвивається в чоловіків 40–60 років, що у 4–7 разів частіше, ніж у жінок. Серед пухлин зазначеної локалізації, як свідчить статистика, переважає рак язика (52,3 %), слизової оболонки дна порожнини рота (21,9 %) і мигдалин (9,6 %), що в цілому становить 83,8 %.

Лікування цієї групи хворих надто складне, оскільки характерні клініко-морфологічні особливості та індивідуальні закономірності перебігу захворювання деколи зумовлюють необхідність застосування водночас кількох методів — променевої терапії (ПТ), хірургічного, хемотерапевтичного. Лікувати хворих із новоутворами порожнини рота й ротоглотки важко також тому, що серед них висока питома вага осіб із III–IV стадіями захворювання. Незважаючи на відносну доступність цих пухлин для діагностики, такі хворі складають 75 %.

Основним методом лікування даної патології є ПТ, оскільки пухлини мають виражену радіочутливість. До того ж, променевий метод не поступається хірургічному в ефективності й порівняно з ним є функціонально і косметично щадним.

Ми проаналізували результати лікування 205 хворих на рак кореня язика (РКЯ), що одержували лікування в відділенні ПТ Черкаського обласного онкологічного диспансеру в 1997–2001 рр. Серед них 188 чоловіків (91,7 %) віком від 40 до 88 років (середній вік 59,7 р.), 17 жінок (8,3 %) 37–87 років (середній вік 61 р.). Із II стадією проліковано 52 пацієнти (25,4 %), з них 10 (19,2 %) жінок; з III стадією відповідно 58 (28,3 %) і 2 (3,4 %); з IV — 95 (46,3 %) і 5 (5,3 %).

За міжнародною гістологічною класифікацією 94,8 % становив плоскоклітинний рак різного ступеня диференціювання, з переважанням (76,5 %) плоскоклітинного зроговілого раку.

Променеву терапію одержали 150 (73,1 %) пацієнтів. Серед них 55 — симптоматичне лікування: в 27 випадках ПТ у сумарній осередковій дозі (СОД) до 12–15 Гр відмінили через розвиток променевих реакцій, після вилікування яких хворі самовільно припинили лікуватися; в 19 випадках ПТ припинено через погіршення стану пацієнтів унаслідок загальноносоматичної патології; у 9 — хворі свідомо відмовилися від проведення ПТ.

Залежно від особливостей пухлинного процесу в кожного конкретного хворого 134 (65,4 %) особам ПТ було застосовано як самостійний метод лікування; як компонент комбінованого методу лікування (у поєднанні з оперативним утручанням) — у 3 (1,5 %) та ПХТ — у 7 (3,4 %) осіб; як складову комплексної терапії в поєднанні з хірургічним лікуванням і хемотерапією ПТ отримали 3 (1,5%) хворих.

Таблиця 1 — Варіанти фракціонування

Варіант опромінювання	Критерій ефективності променевої терапії				
	знеоблювальний ефект	стабілізація процесу	повна і виражена регресія пухлини	часткова регресія пухлини	прогресування хвороби
Класичне фракціонування РОД - 2 Гр n = 71	51 (71,8 %) СОД 34–44 Гр	6 (8,5 %)	22 (31 %) СОД 40–60Гр	11 (14,6 %) СОД 34–46 Гр	32 (45 %)
Мультифракціонування РОД - 2,4 Гр n = 35	24 (68,6 %) СОД 36–46 Гр	8 (22,9 %)	12 (34,3 %) СОД 36–48 Гр	9 (25,7 %) СОД 36–48 Гр	6 (17 %)
Багаторазово розщеплений курс РОД - 3 Гр n = 44	37 (84,1 %) СОД 30–45 Гр	7 (15,9 %)	24 (54,5 %) СОД 45–60Гр	9 (26,5 %) СОД 30–45 Гр	4 (9 %)
Разом: 150 чол.	112 (74,6 %)	21 (14 %)	58 (38,6 %)	29 (19,3 %)	42 (28 %)

Таблиця 2 — Паліативний курс

Варіант фракціонування	Термін виживаності			
	< 6 міс.	< 1 р.	< 2 р.	≤ 5 р.
Класичне, n = 26	18 (69,2 %)	7 (26,9 %)	—	—
Мультифракціонування, n = 10	5 (50 %)	3 (30 %)	1 (10 %)	—
Багаторазово розщеплений курс, n = 30	25 (83,3 %)	10 (33,3 %)	7 (23,3 %)	1 (3,3 %)

Таблиця 3 — Радикальний курс

Варіант фракціонування	Термін виживаності			
	< 6 міс.	< 1 р.	< 2 р.	≤ 5 р.
Класичне, n = 45	32 (71,1 %)	10(22,2 %)	2 (4,4 %)	—
Мультифракціонування, n = 25	19 (76 %)	12 (48 %)	4 (16 %)	1 (4%)
Багаторазово розщеплений курс, n = 14	12 (85,7 %)	8 (57,1 %)	3 (21,4 %)	1 (7,1%)

Проводили ПТ в паліативному і радикальному обсязі з використанням різних режимів фракціонування дози.

I. Класичне фракціонування — по 2 Гр 5 разів на тиждень; рівні сумарної СОД при паліативному променевому лікуванні склали 40–45 Гр; при радикальному — 60–65 Гр із перервою в 3–4 тижні після підведення СОД 45–50 Гр і зі зменшенням опромінюваного об'єму після 50–55 Гр відповідно до величини залишкової пухлини та регіонарних метастазів.

II. Мультифракціонування — разова осередкова доза (РОД) 1,2 Гр двічі на день із інтервалом у 4 години (з метою подолання кисневого ефекту і профілактики пізніх променевих ускладнень). Рівні СОД при паліативному курсі ПТ склали 40–46 Гр; при радикальному — 60–65 Гр (із перервою в 3–4 тижні після підведення дози в 40–46 Гр).

III. Багаторазово розщеплений курс ПТ — 1–4 етапи з 5 щоденних фракцій (РОД 3 Гр) із перервами в 10–14 днів; СОД при паліативному курсі — 45 Гр, при радикальному — 65 Гр (дану методику використовували при лікуванні пізніх стадій РКЯ і в ослаблених хворих).

З використанням усіх трьох варіантів опромінення СОД підводили з урахуванням фактора ВДФ, що не перевищував 110–115 одиниць.

Дистанційну гамма-терапію виконували на апаратах АГАТ-Р та АГАТ-С у статичному режимі 142 (69,3 %) хворим; 7 (3,4 %) одержали поєднане

променево лікування (дистанційна гамма-терапія + внутріпорожнинна ПТ до 130 одиниць ВДФ із використанням джерела Со⁶⁰ на апараті АГАТ-ВУ).

Отже, паліативний курс ПТ одержали: при I варіанті опромінювання — 26 (17,3 %) пацієнтів, з них 1 — поєднане променево лікування (внутріпорожнинна гамма-терапія в СОД 12 Гр); 3 — комбіноване (ДГТ + хемотерапія);

при II варіанті опромінювання — 10 (6,7 %) хворих, з них поєднане променево лікування — 1 (внутріпорожнинна гамма-терапія в СОД 9 Гр), комбіноване — 1 пацієнт (ДГТ + хемотерапія);

при III варіанті опромінювання — 30 (20 %) хворих, серед них комбіноване лікування — 1 пацієнт (ДГТ + хемотерапія).

До радикальних доз ПТ проведена: при I варіанті опромінювання 45 (30 %) пацієнтам, з них поєднане променево лікування — 3 (внутріпорожнинна гамма-терапія в СОД 12–15 Гр); комбіноване лікування (ДГТ + хемотерапія) — 4; комплексне (ДГТ + хемотерапія + операція Крайля) — 3;

при II варіанті опромінювання — 25 (16,7 %) пацієнтам, поєднана ПТ — 2 (внутріпорожнинна гамма-терапія в СОД 12 Гр), комбіноване лікування — 1 (ДГТ + хемотерапія); комплексне лікування — 1 пацієнту (ДГТ + хемотерапія + операція Крайля);

при III варіанті фракціонування дози з 14 (9,3 %) пацієнтів комбіноване лікування отримували 1 хворий (ДГТ + хемотерапія), ще 1 — комплексне (ДГТ +

хемотерапія + операція Крайля).

Усі пацієнти, що пройшли ПТ, задовільно перенесли лікування.

При порівнянні результатів різних варіантів фракціонування (табл. 1) видно перевагу багаторазово розщепленого курсу опромінювання перед класичним і мультифракціонуванням, бо перший дозволяє підвищити до пухлинного осередку необхідну терапевтичну дозу, досягти знеболювального ефекту, часткової, вираженої чи повної регресії пухлинної маси з мінімальним ушкодженням слизової та шкіри. До того ж при розщепленому курсі опромінювання найменшим є відсоток прогресування хвороби.

В табл. 2, 3 подано аналіз виживаності людей, які одержали паліативний і радикальний курси ПТ при різних варіантах фракціонування.

Вижило до 6 місяців 111 (74 %) хворих; до 1 року — 50 (33,3 %); до 2 років — 17 (11,3 %) без урахування стадії захворювання. П'ятилітня виживаність — у 3 пацієнтів (2 %).

Отже, використання поєднаної ПТ і комбінованого методу лікування дозволяють поліпшити якість і тривалість життя хворих на РКЯ; досягти відносно високих показників виживаності пацієнтів навіть при Т3–Т4; віддаляють терміни виникнення місцевих рецидивів пухлини, але на 5-літню виживаність істотно не впливають. Таким чином, ПТ, яка практично не має протипоказань у даного контингенту хворих, є основним, а в переважній більшості єдиним методом лікування.

Л.О. Гайсенюк, В.А. Мороз, Г.В. Кулініч
Інститут медичної радіології
і.м. С.П. Григор'єва АМН України (м. Харків)

Клініко-рентгенологічна семіотика пізніх пульмонологічних ускладнень променевої терапії в онкологічних хворих

Clinical x-ray signs of late pulmonary complications of radiotherapy in cancer patients

Одним із клінічно найбільш значущих ускладнень променевої терапії є променево ушкодження легень. Статистичні дані різних авторів про частість такої патології суперечливі, що пояснюється відсутністю загальних критеріїв оцінки променевого ускладнення з боку легень (від змін легеневого рисунка до тотального пульмоніту), а також різними термінами клінічних досліджень [1].

Згідно з концепцією М. Карліна та Б. Могильницького, важливим патогенетичним ланцюгом розвитку фіброзу є стійке порушення будови та функції капілярів, яке призводить до тривалого альвеолярно-капілярного блоку, порушення оксигенації крові, що супроводжується загальною тканинною гіпоксією та гіпертензією у малому колі кровообігу. В механізмі розвитку променевого ушкодження велике значення мають також функціональні та анатомічні зміни брон-

хіального дерева, які призводять до порушення бронхіальної провідності, зниження пневматизації легень, розвитку ателектазів і приєднання інфекції [2, 3].

Характер та вираженість променевого ушкодження легень, передусім, залежать від рівня сумарної поглинутої дози, а також від об'єму легень, який зазнає опромінювання. Толерантність легеневої тканини до дії випромінювання лежить у межах 35–40 Гр, а при лікуванні злоякісних пухлин використовують сумарні дози 60–79 Гр, що й зумовлює характер променевого ускладнення. Залежно від часу, який минув після опромінювання, частість променевого ушкодження легень може становити від 15,8 до 24 % [3] випадків.

Ушкодження легень підрозділяють на ранні (які виникають у терміни до 3 місяців) та пізні (із періодом розвитку 3–6 місяців) [4, 5]. Згідно з класифікацією променевого ускладнення легень, до пізніх променевого ушкодження (ППУ) належать пізня променево пневмонія (пульмоніт) та пізній променевий фіброз I–III ступенів [6, 7].

Для ППУ I ступеня характерне збереження або незначне підвищення кількості елементів легеневого рисунка, стовщення та втрата чіткості контурів окремих елементів. За променевого ушкодження II ступеня помітно підвищується кількість елементів легеневого рисунка, виникають окремі зміни їх структури. Для III ступеня властиві значні зміни легеневого рисунка, різних розмірів інфільтрація легеневої тканини.

Клінічні прояви ППУ легень — неспецифічні та зумовлені характером і ступенем тяжкості променевого ускладнення, фазою розвитку патологічного процесу і супутніми захворюваннями. Основними клінічними симптомами є кашель, задишка при навантаженні, біль у грудях, періодичне підвищення температури тіла [8].

Основний метод діагностики ППУ — рентгенологічне дослідження. На рентгенограмах вже при I ступені ППУ визначаються нечіткі тіні незначної інтенсивності з явищами консолідації, що відповідають полям опромінювання. При більш виражених змінах ділянки затемнення зливаються, набирають порівняно чітких країв, а також з'являються ознаки прогресуючого пневмосклерозу — деформації легеневого рисунка та безструктурність коренів легень.

Найчутливішим методом визначення ступеня і поширеності променевого ушкодження легень є комп'ютерна томографія (КТ), можливості якої значно більші, ніж рентгенографії легень. За допомогою КТ можна значно раніше об'єктивізувати фіброзні зміни з боку легень та віддиференціювати їх від рецидиву і метастазів пухлини, лімфопроліферативних захворювань.

У роботі взято до уваги дані обстеження, лікування і наступного спостереження 25 хворих на рак грудної залози (РГЗ) і 22 — на лімфогранулематоз (ЛГ). Пізні променеві ушкодження легень — променеві пульмоніти й фібрози — діагностовано у 24 (51 %) осіб (серед них 9 хворих, які отримували променеву терапію з приводу РГЗ та 15 — з приводу ЛГ).

Обстеження проводили в терміни від 6 до 36 місяців після завершення лікування. У дослідженні

використовували клінічні, лабораторні та інструментальні методи. Поглиблене терапевтичне дослідження охоплювало ретельне вивчення стану серцево-судинної, респіраторної та гастроентерологічної систем шляхом аналізу скарг пацієнтів, проведення детального об'єктивного обстеження з урахуванням результатів об'єктивних методів досліджень та висновків спеціалістів суміжних фахів.

При лікуванні РГЗ II та III стадій променевої терапії застосовували в перед- та післяопераційному опромінюванні. Передопераційне опромінювання пухлини грудної залози, надключичних, пахвових та парастернальних лімфовузлів проводили за двома існуючими методиками дробного та крупного фракціонування. При дробному фракціонуванні разові дози становили 2 Гр, сумарні на пухлину та регіонарні лімфовузлі — відповідно 40 і 45 Гр. Лікування тривало 30–33 дні.

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

Післяопераційне опромінювання проводили методом дробного фракціонування на парастернальні, надта підключичні лімфовузлі на боці ураження. Режим фракціонування — 2 Гр 5 разів на тиждень до сумарної осередкової дози 40–45 Гр.

Хворим на ЛГМ променевої терапії проводили після 3–6 курсів хемотерапії. Програма ПТ передбачала опромінювання типових та субклінічних зон ураження. Проводили опромінювання медіастинальних, над-, підключичних, пахвових лімфовузлів. Дистанційну променевої терапії виконували в режимі класичного дробного фракціонування сумарною дозою 40 Гр. Після закінчення ПТ проводили хемотерапію до 6 курсів.

На подальших етапах лікування онкологічних хворих застосовували поліхемотерапію за загальноприйнятими методиками лікування згідно з локалізацією процесу та стадією захворювання.

Верифікацію пізніх променевих змін легень у хворих здійснювали комплексним клініко-рентгенологічним та інструментальним дослідженням з подальшим динамічним контролем. У жодному зі спостережень не були перевищені загальноприйняті толерантні дози опромінення. Лікування проводили стандартними методиками щодо конкретної нозології і локалізації. Діагноз пізніх променевих ушкоджень встановлювали з обов'язковим порівнянням рентгенограм після променевої терапії з вихідними, виконаними до лікування. Переважній більшості хворих проводили також комп'ютерну томографію, передбачену планом топометричної підготовки до променевої терапії.

Згідно з прийнятою класифікацією променевих легневих змін (SOMA-EORTIC), виділено 4 ступені вираженості променевих пухлин і променевого фіброзу. Дані ускладнення I ступеня в наших спостереженнях діагностовано у 12 з обстежених пацієнтів. Клінічні прояви були невираженими — сухий або малопродуктивний кашель, слабка задишка, зрідка субфебрилітет. Фізикально у хворих відмічалось жорстке дихання у прикореневих зонах. Рент-

генологічні зміни характеризувалися посиленням і збагаченням легеневого рисунка за рахунок периферичної та периваскулярної інфільтрацій. В цілому клініко-рентгенологічні картини променевого пухлин і променевого фіброзу I ступеня були рівнозначними, диференціювати ці ускладнення можливо було тільки за термінами виникнення. Так, променевий пухлин розвивався протягом 3–6 місяців після закінчення променевої терапії, променевий фіброз — у більш віддалені періоди.

У 9 пацієнтів діагностовано II ступінь променевих ушкоджень. Його клінічна картина у 5 хворих була більш вираженою: температура тіла підвищувалася до 38–38,5 °С, виникали слабкість, пітливість, сильний кашель з мокротою, задишка при незначному навантаженні, серцебиття, болі в грудях. Фізикальні дані складали притуплення перкуторного звуку над легень, послаблення з подальшою появою жорсткого дихання, сухих хрипів, тахіпноє, тахікардії. На рентгенограмах виявлялися осередкові тіні з нечіткими контурами, які зливалися між собою, складаючи затемнення. Корені легень — безструктурні.

Виходом променевого пухлин у хворих був променевий фіброз, який розвивався через 4–6 місяців після перенесеного пухлин. Рентгенологічно спостерігали деформацію легеневого рисунка, більш чіткі і грубі контури осередкових тіней, безструктурність коренів, фібротичні зміни паренхіми легень. У 1 хворої відмічено позитивну рентгенологічну динаміку змін у легень без подальшого розвитку фіброзу.

У 4 хворих діагноз променевого фіброзу II ступеня встановлено на підставі тільки рентгенологічних даних без значних клінічних проявів. Слід зазначити наявність у деяких пацієнтів змін на шкірі спини у вигляді гіперпігментації, посилення судинного рисунка у місцях, відповідних полям опромінювання.

У 2 осіб діагностовано III ступінь вираженості пізніх променевих пухлин. На початкових стадіях розвитку процесу він нагадував II ступінь, однак за клінічними проявами мав значно важчий перебіг.

До перелічених симптомів приєднувалися прояви дихальної і серцево-судинної недостатності, інтоксикації, лихоманка інтермітуючого характеру. Осередки затемнення в легень мали чітку тенденцію до зливання з утворенням масивних інфільтратів у паренхімі легень. Основні симптоми проявлялися поступово, що іноді призводило до неправильної оцінки ступеня захворювання. Слід зауважити, що у ряді випадків неможливо було провести чітку межу між II і III ступенями пухлин. При III ступені пухлин тривав 6–8 тижнів і потребував довгої медикаментозної і гормональної терапії.

Зворотної рентгенологічної динаміки змін у легень при III ступені пухлин, як правило, не відмічалось: через 4–6 місяців з моменту діагностування патології з'являлися рентгенологічні ознаки легеневого фіброзу. Клінічно у таких хворих зберігалися задишка при навантаженні, кашель, що періодично посилювався, часті простуди, субфебрилітет.

Розвиток IV ступеня пухлин спостерігається при значній вираженості легневих змін — великий інфільтрат або фіброзі паренхіми легень. Клінічно

переважає симптоматика легеневої та легенево-серцевої недостатності на фоні загальної інтоксикації. У ряді випадків на фоні легеневого фіброзу відмічається розвиток значних за розмірами бул. У нашому спостереженні в 1 хворій вони стали джерелом спонтанного пневмотораксу.

Слід зазначити, що клініко-рентгенологічні прояви пізніх променевих ушкоджень легень мають вигляд чітко окресленої патології, що розвивається внаслідок терапевтичного опромінювання в онкологічних хворих і має часову залежність від термінів проведення променевої терапії.

Діагностика цих ускладнень часто утруднена і вимагає диференціації з пневмонією, прогресуванням онкологічного процесу з утворенням осередкових та інфільтративних змін у легенях, загостренням супутніх хронічних захворювань бронхів і легень. Це потребує використання комплексу сучасних клініко-інструментальних та рентгенологічних методів дослідження з метою своєчасної діагностики променевих ускладнень легень і призначення хворим адекватної медикаментозної терапії.

Необхідність ранньої діагностики пізніх променевих ушкоджень легень вимагає клініко-рентгенологічного динамічного нагляду за онкологічними хворими, які отримували променевою терапію.

Література

1. Skopek J., Kolesnikov-Gauthier H., Wirquin V. // *Canc. Bioth. Radioph.* — 2000. — Vol. 15, №1. — P. 30–37.
2. Nishioka A., Ogawa Y., Hamoda N. et al. // *Oncol Rep.* — 1999. — Vol. 6, №3. — P. 513–517.
3. Makimoto T., Tsuchiga S., Hayakawa et al. // *Jpn. J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 29, №4. — P. 192–197.
4. Москалев Ю.И. *Отдаленные последствия ионизирующей излучений.* — М.: Медицина, 1991. — 464 с.
5. Хансон К.П., Дарьялова С.Л., Конопляников А.Г. и др. // *Вопр. онкол.* — 1995. — №2. — С. 54–61.
6. Villani F., Viviani S., Bonfante V. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 23, №1. — P. 18–21.
7. Tada T., Minakuchi K., Matsui K. et al. // *Radiat. Med.* — 2000. — Vol. 8, №1. — P. 59–61.
8. De Fijter W.M., Roumen K.M., Lybert M.L. et al. // *Ned. Tijdsch. Geneesk.* — 1999. — Vol. 143, №16. — P. 833–836.

О.О. Галай, В.А. Дукач

Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр, Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

Рак грудної залози з місцевим поширенням процесу (Т4): зонне опромінювання скелета

Breast cancer with local dissemination of the process (T4): zonal irradiation of the skeleton

Одним із проявів генералізації раку грудної залози є розвиток множинних метастазів у кістках. Променева терапія (ПТ) і, зокрема, зонне гамма-опромінювання скелета [1] є одним з важливих методів паліативного впливу.

Мета зонного опромінювання полягає в руйнуванні метастазів, що розвиваються, у тому числі суб-

клінічних, зменшенні больового синдрому, зняття компресії з головного та спинного мозку.

За 1999–2001 рр. у Львівському державному онкологічному регіональному лікувально-діагностичному центрі зонне опромінювання отримали 17 хворих на місцевопоширений рак грудної залози МП РГЗ (Т4) з кістковими метастазами. У 8 (47,1 %) з них виявлено також метастази у внутрішні органи і/або в лімфатичні вузли, м'які тканини, а також рецидив пухлини — у 3 (17,6 %). Вік хворих становив 35–65 років. Терміни виявлення кісткових метастазів після первинного лікування РГЗ дорівнювали від декількох тижнів до 17 років. З метою діагностики метастазів у кістки застосовували променеві методи діагностики, а також остеосцинтиграфію ^{99m}Tc-пірофосфатом. Променева лікування здійснювали на апаратах АГАТ-Р та АГАТ-С у режимі крупного, середнього чи класичного фракціонування в паліативних дозах 20–40 Гр за 5–10 фракцій. Загальний стан хворих оцінювали за класами і шкалою Карновського (табл. 1).

Таблиця 1 — Бальна система оцінки знеболювального ефекту та больового синдрому

Бал	Оцінка необхідності приймання знеболювальних препаратів	Вираженість больового синдрому
0	Відсутність анальгетиків	Біль відсутній
1	Необхідність в періодичному прийманні ненаркотичних анальгетиків	Слабкий біль, час від часу
2	Необхідність в постійному прийманні ненаркотичних анальгетиків	Біль середнього ступеня, періодично
3	Приймання наркотиків час від часу	Сильні болі, періодично
4	Приймання наркотиків регулярно	Виражений больовий синдром, постійно

З метою послідовного опромінювання метастазів у кістки скелет умовно поділили на 19 таких зон [2]:

- 1 — шийна — від 1-го шийного хребця до 7-го включно;
- 2 — грудна — від 1-го грудного до 10-го грудного хребця;
- 3 — поперекова — від 11-го грудного хребця до 4-го поперекового хребця включно;
- 4 — крижова — від 5-го поперекового хребця до куприка;
- 5 — права половина таза та верхня третина правого стегна;
- 6 — ліва половина таза та верхня третина лівого стегна;
- 7 — склепіння черепа;
- 8 — права плечова кістка;
- 9 — ліва плечова кістка;
- 10 — права лопатка;
- 11 — ліва лопатка;
- 12 — ребра правої половини грудної клітки;
- 13 — ребра лівої половини грудної клітки;
- 14 — праве передпліччя та кисть;
- 15 — ліве передпліччя та кисть;

- 16 — праве стегно (середня та нижня третина);
- 17 — ліве стегно (середня та нижня третина);
- 18 — права гомілка та стопа;
- 19 — ліва гомілка та стопа.

У 14 (82,4 %) хворих було уражено більше 3 зон кістяка і лише в 3 осіб метастази виявлені в 1–3 зонах. У 11 пацієнток (64,7 %) діагностовано ураження 4–9 зон.

Показаннями для застосування зонного опромінювання були: наявність вираженого больового синдрому (3–5 балів), прогресування кісткового метастазування, порушення функції органів, закінчення ремісії при загальному стані хворої за шкалою Карновського 40–80 % (2–4-й класи) та задовільних показниках периферичної крові: кількість лейкоцитів понад $3,5 \times 10^9$ г/л, тромбоцитів — 90×10^9 г/л. Контроль показників периферичної крові проводили перед початком опромінювання нової зони і в процесі лікування не рідше одного разу на тиждень.

Водночас опромінювали 1–2, іноді 3 не дотичні між собою зони кістяка, в першу чергу ті, які вважали критичними. Між курсами опромінювання, за необхідності, робили перерву на один-два тижні залежно від стану пацієнтки. У 12 хворих було опромінено від 4 до 12 зон кістяка, а в 5 — менше 4. Перед опромінюванням кісток усім пацієнткам проводили остеосцинтиграфію ^{99m}Tc -пірофосфатом, яку в хворих на РГЗ вважають надійним методом раннього виявлення субклінічних метастазів у кістки і яка дає можливість оцінити прогноз життя [3–4]. За даними [5], можливість метастазування в кістки корелює з великим розміром пухлини (T4), наявністю ураження регіонарних лімфатичних вузлів (N1–3) і типом морфологічної структури пухлини. Тому сцинтиграфія кісток скелета насамперед показана хворим з місцевим поширенням раку грудної залози (T4), а також пацієнтам з пухлинами понад 30 мм в діаметрі, гістологічна структура яких відповідає скірозному або інвазивному часточковому раку [5].

В процесі планування ПТ ретельно розмічали усі заплановані зони опромінювання, їх межі та розміри чітко наносили на шкіру хворих і фіксували в протоколі обстеження. При проведенні лікування ретельно блокували межі зазначених полів. Для контролю останніх виконували рентгенограми окремих зон з координатною сіткою або з металевими мітками по контурах опромінювання.

Величина разової та особливо сумарної осередкової дози залежала від зони опромінювання, загального стану хворої, показників периферичної крові. В один день опромінювали 2, максимум 3 зони кісткової тканини, розташовані на досить значній відстані одна від одної, тобто зони опромінювання не могли бути суміжними і дотичними. Якщо на першому етапі проводили зонне опромінювання правої половини таза з верхньою третиною відповідного стегна та грудний відділ хребта, то на другому — ліву половину таза зі стегновою кісткою та шийний відділ хребта. Третій етап опромінювання охоплював поперекову зону або

одним прямим полем попереково-крижову зону, четвертий — тільки крижову.

Кількість зон опромінювання протягом одного циклу лікування залежала від загального стану хворої, післяопераційного перебігу недуги, суб'єктивної чутливості до променевого лікування, а також від рівня показників периферичної крові. У випадках реакції на опромінення робили перерву між курсами зонного опромінювання в межах одного-двох тижнів, а в подальшому кількість зон, які опромінювали, за необхідності зменшували до 2 або лише 1.

Найчастіше ми спостерігали метастатичні ураження перших 6 кісткових зон у понад 80 % осіб. В цих зонах знаходиться майже 42 % активного кісткового мозку. Опромінювання скелета у великому обсязі може охоплювати від 15 до 75 % активного кісткового мозку. Однак динаміка показників периферичної крові свідчить про відсутність тяжких ускладнень з боку органів кровотворення. Відновлення показників крові відзначали при відсутності подальшої генералізації, у терміни до 3 міс. і більше. Стійку лейкопенію спостерігали лише у 2 хворих (11,8 %).

Результати лікування оцінювали за даними клінічних, біохімічних, радіонуклідних, рентгенологічних досліджень, а також за динамікою якості життя. В процесі зонного опромінювання кісток загальний стан більшості хворих поліпшився (табл. 2). У 13 пацієнток його було оцінено в 0–1 бал, і лише у 2 — у 3–4.

Таблиця 2 — Оцінка якості життя за бальною системою до і після променевого лікування

Бал	Кількість хворих	
	до променевого лікування	після променевого лікування
0	—	8 (47,1 %)
1	—	5 (29,4 %)
2	6 (32,3 %)	2 (11,8 %)
3	5 (29,4 %)	1 (5,9 %)
4	6 (32,3 %)	1 (5,9 %)

Необхідно зазначити, що у 13 (76,5 %) пацієнток безпосереднім результатом лікування стало повне зникнення болю або значне його зменшення в опромінених зонах. Результати подані в табл. 3.

Таблиця 3 — Оцінка стану хворих за необхідністю приймання знеболювальних середників до і після променевого лікування

Анальгетик	До променевого лікування	Після променевого лікування
Без анальгетиків	1 (5,9 %)	11 (64,7 %)
Ненаркотичні	5 (29,4 %)	2 (11,8 %)
Наркотичні	11 (64,7 %)	2 (11,8 %)

Таким чином, у процесі лікування отримано безпосередні задовільні результати поліпшення якості життя пацієнток. Такий стан тривав у різних хворих від 2–3 до 6–14 міс.

По закінченні ПТ диспансерний контроль стану хворих проводили 1 раз на місяць протягом півроку, а потім 1 раз на 3 місяці при планових оглядах. Па-

цієнтки перебували під спостереженням практично весь наступний період життя.

Таким чином, можна твердити, що остеосцинтиграфія ^{99m}Tc -пірофосфатом у хворих на РГЗ є важливим методом раннього виявлення метастазів у кістки в доклінічній стадії й оптимального планування променевого лікування, який дає можливість оцінити прогноз життя пацієнтів.

Застосування зонного опромінювання дозволяє істотно поліпшити якість життя хворих на РГЗ в стадії Т4 з метастазами в кістки (відповідно до класів і шкали Карновського).

В результаті лікування зменшується кількість хворих, які страждали вираженим больовим синдромом, що дало змогу зменшити дозу або зовсім відмовитись від прийому наркотичних та ненаркотичних анальгетиків.

Застосоване зонне опромінювання уповільнює чи стабілізує прогресування метастазів у кістках, збільшує тривалість життя хворих на фоні його кращої якості.

Література

1. Монзуль Г. Д. Тактика лучевого лечения множественных метастазов рака молочной железы в скелет // *Матер. Всесоюз. с'єзда рентгенол. и радиол.* — М.: Обнинск, 1984. — С. 583–584.
2. Монзуль Г. Д., Рябухин Ю. С. // *Вопр. онкол.* — 1990. — Т. 36, № 4. — С. 427–433.
3. Janicek M. J., Shaffer K. // *Skelet. Radiol.* — 1995. — Vol. 24. — P. 597–600.
4. Knudson G., Grinis G., Lopez-Majano V. // *Cancer.* — 1991. — Vol. 68. — P. 316–320.
5. Mitsuru Koizumi, Masataka Yoshimoto, Fujio Kasum, Etsuro Ogata. // *Japan. J. of Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 31. — P. 263–269.

І.Й. Галайчук, Л.І. Дуднік, О.П. Олексій, З.П. Мних

Тернопільська державна медична академія

Роль променевої терапії в лікуванні меланоми шкіри

The role of radiotherapy in treatment of cutaneous melanoma

У середині минулого століття меланома була віднесена до розряду радіорезистентних пухлин, і з того часу існує неоднозначне ставлення до променевої терапії (ПТ) меланоми — від схвалення такого лікування до повного його заперечення [1–5]. Парадоксально, що ті онкологи, які підтримують концепцію резистентності, рекомендують ПТ у випадках нерезектабельної чи метастатичної меланоми. Найпереконливішим доказом доцільності ПТ при меланомі є застосування режиму «gamma knife» — радіохірургії у випадку метастатичного ураження головного мозку [6, 7].

Радіобіологічні дослідження на молекулярному й генетичному рівнях показують, що, ймовірно, в природі не існує жодного живого біологічного об'єкта, нечутливого до йонізуювального опромінення [8]. В експерименті отримано значну редукцію клоногенного пулу при опромінюванні меланоми В16 високими од-

норазовими дозами (18 Гр, 30 Гр). Цікаво, що після короткочасної (до 7 днів) затримки кінетика росту меланоми в подальшому повністю відновлювалася [9]. Це підтверджує думку багатьох дослідників про те, що в самій пухлині існують гетерогенні клітини з різною радіочутливістю [10, 11].

Вважається, що ефективність ПТ залежить від двох параметрів: разової дози та об'єму пухлини [12]. Так, автори [13] отримали повну відповідь на опромінювання крупними фракціями в 57 % випадків проти 24 % при разових дозах, менших 4 Гр. Зростання меланоми об'ємом 1 см^3 на 80 % вдається контролювати при підведенні сумарної дози 50 Гр фракціями по 5 Гр [6]. Встановлено, що терапевтичний індекс для меланоми знаходиться в межах 5–6 Гр на фракцію [14].

Більшість клінічних досліджень останнього десятиліття стосуються післяопераційного застосування ПТ на місце первинної пухлини чи зону регіонарного лімфовідтоку [15–17], і є лише окремі повідомлення про передопераційну радіотерапію меланоми [18–20]. Проте класичні вітчизняні праці не втрачають своєї цінності й досі, бо залишаються надійною основою для розробки нових і вдосконалення існуючих методів лікування [21–24].

Таким чином, на сьогодні вже є достатньо експериментальних і клінічних доказів, щоб спростувати догму, що існує тривалий час, про неефективність та недоцільність променевих методів у лікуванні меланоми [25]. Однак поки що не вироблено єдиної тактики ПТ первинної, рецидивної і метастатичної меланоми, і тому клінічні дослідження такого плану є актуальними.

Метою нашої роботи було вдосконалити способи комбінованого лікування меланоми шкіри шляхом застосування неoad'ювантних методів ПТ.

Здійснено ретроспективний порівняльний аналіз результатів лікування хворих на меланоми шкіри за два періоди: 1988–1995 і 1997–2001 рр.

Ефективність застосування ПТ у першому періоді спостереження оцінювали за результатами лікування 109 хворих віком 16–65 років із первинною меланомою Т4 N0–2 M0. Сорок вісім пацієнтів (ч/ж = 21/27) 1-ї групи отримали лікування за схемою: доопераційна ПТ ($25,5 \pm 3,5$ Гр), електровисічення пухлини — 48 хворих, із регіонарною лімфаденектомією 34 (71 %), післяопераційні курси поліхемотерапії — 39 хворих (81 %). У 2-й групі (61 хворий, ч/ж = 19/42) електровисічення меланоми здійснювалося без ПТ, лімфаденектомія була виконана у 38 пацієнтів (62 %), хемотерапію отримало 45 (74 %). Загальна тривалість життя обох груп хворих не відрізнялася. При товщині меланоми 0,5–0,9 см показник 5-річного виживання в 1-й групі становив 82 %, в 2-й — 93 %; при товщині 1,0–1,9 см відповідно 32 і 30 %. У випадках меланоми 2,0–2,9 см п'ять років переживало всього 18,5 і 16,9 % пацієнтів відповідно. Ніхто не доживав до трьох років при меланомі, товщина якої становила понад 3 см. Кращі результати спостерігалися у хворих, які не мали регіонарних метастазів на момент початку ліку-

вання: при N0 п'ятирічне виживання становило 47,4 %, а при N1–2 — лише 23,7 % ($p < 0,001$).

На основі цих спостережень було зроблено висновки, що меланома на стадії T4 не контролюється місцевою доопераційною ПТ в дозі до 30 Гр, так само як і післяопераційною хемотерапією. Лікування «товстої» меланоми (понад 10 мм) від самого початку було паліативним, незважаючи на комбінацію хірургічного методу з променевим чи хемотерапією. Таким чином, можна вважати, що меланома завтовшки понад 10 мм на момент діагностики перебуває в стадії прихованої дисемінації, тобто є вже системною хворобою.

Тому, починаючи з 1997 р., ми внесли зміни до загальної схеми лікування первинної меланоми великих розмірів із акцентом на неоад'ювантні методи: інтенсивна доопераційна ПТ великими фракціями на зону росту меланоми і на ділянку регіонарного лімфоколектора; неоад'ювантна поліхемотерапія і біотерапія лафероном; операція: електровисічення пухлини з пластикою, регіонарна лімфаденектомія (за показаннями); післяопераційні курси поліхемотерапії та біотерапії.

Перед початком лікування здійснювали цитологічну верифікацію меланоми. Перший сеанс ПТ починали в день верифікації діагнозу. Якщо товщина екзофітної частини меланоми була 1–9 мм, застосовували короткофокусну рентгенотерапію СОД 60–80 Гр (РОД 10–13 Гр, апарат РУМ-21). Телегамма-терапію в режимі великого фракціонування (апарат РОКУС-М, Co^{60}) використовували, якщо товщина пухлини була 10 мм і більше. При цьому РОД становила 4,5–6,0 Гр, СОД — 50–60 Гр-екв. При пальпабельних метастазах в регіонарному лімфатичному колекторі призначали гамма-терапію 40–45 Гр-екв (великі фракції). За планування лімфаденектомії в разі сумнівно пальпабельних метастазів гамма-терапію здійснювали в такому ж режимі. Оперативне втручання виконували через 4–20 годин після завершення останнього сеансу. Рану, що утворювалася після видалення меланоми, закривали одним із способів транспозиційного переміщення шкірно-жирових клаптів або тимчасово покривали ліофілізованими ксенодермотрансплантатами (на 10–14 днів), а далі закривали автодермотрансплантатами.

Водночас із променевою проводили поліхемотерапію (дакарбазин, цисплатин, вінкристин), при цьому, зважаючи на радіосенсибілізуювальний ефект цисплатину, його сумарну дозу розподіляли на 2–3 введення.

Інтенсивний курс неоад'ювантної хемотерапевтичної терапії тривав у середньому 5–8 днів. За цей час первинна пухлина, як правило, ущільнювалася, зменшувалася в розмірах (на 20–30 % від початкової товщини), на шкірі по периметру меланоми з'являлася гіперемія. Морфологічно (після хірургічного видалення меланоми) було виявлено значний клітинний поліморфізм, перерозподіл меланіну, дистрофію клітин із численними патологічними мітозами, ділянками некробіозу та некрозу, гістіоцитарною інфільтрацією та клітинною проліферацією строми.

За даною схемою було проліковано 56 первинних

хворих з меланою T2–4N0–2M0–1a, в тому числі 40 із меланою на стадії T4N0–2M0, яких порівнювали з групою 34 хворих, яким не застосовували неоад'ювантні методи лікування. Попередня оцінка тривалості трирічного виживання, безрецидивного періоду й часу появи віддалених метастазів показала перевагу на 20–27 % цих окремо взятих параметрів у групі, де були застосовані неоад'ювантні методи. А показник трирічного безрецидивного виживання серед цих пацієнтів, які мали меланому товщиною 1,0–1,9 см, становив 80 %. У порівнянні з контрольною групою не відзначалося специфічних (пов'язаних з ПТ) ранових ускладнень після регіонарних лімфаденектомій та пластики транспозиційними шкірно-жировими клаптями.

Таким чином, результати даного дослідження підтверджують ефективність інтенсивного неоад'ювантного курсу ПТ у комплексному лікуванні первинної і метастатичної (N1–2) меланоми.

На основі сучасних радіобіологічних, морфологічних і клінічних досліджень можна твердити, що меланома належить до особливих пухлин, радіочутливість яких проявляється при високодозному фракціонуванні. Променева терапія має зайняти належне місце в мультидисциплінарному підході до лікування первинної, рецидивної і метастатичної меланоми.

У разі місцевопоширеної меланоми (T4) й меланоми з лімфогенними метастазами (N1–2) доцільно застосовувати променеві методи лікування в неоад'ювантному режимі: 60–70 Гр на первинний осередок і 40–45 Гр-екв на зону регіонарного лімфовідтоку.

Інтенсивний передопераційний курс ПТ не ускладнює процес загоювання рани після регіонарної лімфаденектомії та місцево-пластичних операцій в ділянці видаленої меланоми.

Дестабілізація клітинних мембран пухлини під впливом радіотерапії, ймовірно, поліпшує реалізацію цитостатичного впливу хемопрепаратів, а одночасна дія хемотерапії та ПТ зменшує метастатичний потенціал первинної меланоми, що проявляється тривалим безрецидивним періодом й збільшенням термінів загального виживання хворих із меланою T2–4N0–2M0.

Література

1. *Cutaneous Melanoma* / Ed. by Charles M. Balch et al. — QMP, Inc., St. Louis, 1998. — 596 p.
2. Seegenschmiedt M.H., Keilholz L., Altendorf-Hofmann A. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1999. — Vol. 44. — P. 607–618.
3. Farshad A., Burg G., Panizzon R., Dummer R.A. // *B. J. Dermatol.* — 2002. — Vol. 146. — P. 1042–1046.
4. Коровін С.І. Шляхи покращення результатів лікування злоякісної меланоми шкіри кінцівок і тулуба: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1998. — 29 с.
5. Fuhrmann D., Loppold A., Borrosch F. et al. // *Br. J. Dermatol.* — 2001. — Vol. 144. — P. 66–70.
6. Lotze M.T., Dallal R.M., Kirkwood J.M., Flickinger J.C. *Cutaneous Melanoma* // De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S. (Eds). *Cancer, Principles & Practice of Oncology*, 6th ed. — New York: Lippincott-Raven, 2001. — P. 2019–2069.
7. Mingione V., Oliveira M., Prasad D. et al. // *J. Neurosurg.* — 2002. — Vol. 96. — P. 544–551.

8. Bump E.A., Malaker K. *Radioprotectors: chemical, biological, and clinical perspectives.* — CRC Press, USA, 1998. — 431 p.
9. Krishnan E.C., Krishnan L., Schweiger G.D., Jewell W.R. // *Melanoma research.* — 1994. — Vol. 4. — P. 151–155.
10. Rofstad E.K. // *Cancer. Res.* — 1991. — Vol. 51. — P. 4609–4616.
11. Brock W.A., Baker F.L., Peters L.J. // *Int. J. Radiat. Biol.* — 1989. — Vol. 56. — P. 751–757.
12. Кленнер Л.Я. // *Мед. техніка.* — 2001. — № 4. — С. 15–20.
13. Overgaard J., Overgaard P., Hansen V. et al. // *Radioter. Oncol.* — 1986. — Vol. 5. — P. 183–192.
14. Bentzen S.M., Overgaard J., Thames H.D. et al. // *Ibid.* — 1989. — Vol. 16. — P. 169–175.
15. Ballo M.T., Strom E.A., Zagars G.K. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2002. — Vol. 52. — P. 964–972.
16. Stevens G., Thompson J.F., Firth I. et al. // *Cancer.* — 2000. — Vol. 88. — P. 88–94.
17. Cooper J.S., Chang W.S., Oratz R. et al. // *Cancer. J.* — 2001. — Vol. 7. — P. 498–502.
18. Phipps A.R., Godfrey A.M., Durrant K.R., Millard P.R. // *Br. J. Plast. Surg.* — 1992. — Vol. 45. — P. 30–33.
19. Бриндіков Л.М., Дробнер Г.І., Дробнер І.Г. та ін. *Нові підходи до комбінованого лікування меланобласти шкіри* // *Матер. X з'їзду онкологів України.* — К., 2001. — С. 163.
20. Кавкало Н.М., Бутвін Г.К., Молдован В.І., Печенюк В.М. // *УРЖ.* — 2001. — Т. IX, вип. 2. — С. 168–169.
21. Байсоголов Г.Д., Голдобенко Г.В., Кудрявцева Г.Т. и соавт. // *Мед. радиол.* — 1979. — № 6. — С. 17–23.
22. Трапезников Н.Н., Рабен А.С., Яворский В.В., Титинер Г.Б. *Пигментные невусы и новообразования кожи.* — М.: Медицина, 1976. — 177 с.
23. Щелокова Т.Д. *Лучевое и комбинированное лечение злокачественных меланом.* — М.: Медицина, 1967. — 68 с.
24. Гольберт З.В., Паплиян Н.П. // *Вопр. онкол.* — 1966. — № 10. — С. 44–50.
25. Kian Ang K., Geara F.B., Byers R.M., Peters L.J. *Radiotherapy for melanoma / In: Cutaneous Melanoma / Ed. by Charles M. Balch.* — QMP, Inc., USA, 1998. — P. 389–403.

А.І. Дацун

Івано-Франківська державна медична академія

Роль поєднаного застосування інтравектальної інсуфляції синглетно-кисневої суміші та інтракорпоральної детоксикації ентеросорбентом «Белосорб П» в оптимізації програм комбінованого лікування хворих на первинно-операбельний рак прямої кишки

The role of combined application of intrarectal insufflation of singlet-oxygenous admixture and detoxication with enterosorbents «Belosorb P» in optimization of the programs of combined treatment of the patients with primary-resectable rectal cancer

На сучасному етапі розвитку вітчизняної та зарубіжної онкопроктології одним із пріоритетних напрямків поліпшення віддалених результатів лікування

хворих на первинно-операбельний (ПО) рак прямої кишки (РПК) є застосування передопераційного крупнофракційного опромінювання [1, 2].

Нині ми повідомляємо про результати змін основних клініко-біохемічних показників ендотоксикозу й стану про- та антиоксидантної систем на основних етапах лікування хворих на ПО РПК при застосуванні розробленої нами методики антибластомної терапії.

В основу даного повідомлення покладені результати клініко-біохемічних досліджень у 150 хворих на ПО (T2–3 N0–2 M0) РПК, які перебували на лікуванні в Івано-Франківському обласному клінічному онкологічному диспансері з 01.12.1997 р. до 31.11.2002 р. У 40 випадках (підгрупа A₁) проведено тільки хірургічне лікування, у 70 — застосована передопераційна інтенсивна променева терапія (ПТТ) разовою осередковою дозою 5–6,5 Гр, сумарною — 19,5–25 Гр (підгрупа A₂), а в 40 пацієнтів (підгрупа A₃) передопераційну антибластомну терапію (ПАТ) проводили за розробленою нами методикою. Хворих опромінювали після виконання відповідної топографічної та дозиметричної підготовки на гамма-терапевтичних апаратах АГАТ Р1 та ЛУЧ-1.

З метою оцінки рівня ендотоксемії вивчали рівень середньомолекулярних пептидів (СМП) [3]. Для кількісної оцінки стану перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) проводили визначення дієнових кон'югатів (ДК) [4], рівня малонового діальдегіду (МДА) [5], а стан антиоксидантної системи оцінювали шляхом визначення активності церулоплазміну (ЦП), каталази (АК) та насиченості трансферину (ТР) сироватки крові залізом [6].

У хворих із клінічно локалізованим РПК спостерігаються ознаки ендогенної інтоксикації легкого ступеня, зокрема, в 1,2 разу підвищений рівень СМП, які вважаються її маркерами, а також дисбаланс у бік помірного посилення процесів ПОЛ та ослаблення ферментної ланки системи АОЗ. Зокрема, в 1,3 разу більшим за норму є вміст ДК та МДА, також дещо підвищена насиченість залізом ТР, а АК знижена майже в 1,2 разу.

В підгрупі A₂, де проводилася передопераційна крупнофракційна гамма-терапія, концентрація СМП та кількість продуктів ПОЛ були значно вищими, ніж у хворих підгрупи A₃, де опромінювання проводилося на фоні синглетно-кисневої терапії (СКТ) та ентеросорбції (ЕС).

Такі дані вказують на те, що великі фракції гамма-опромінення зумовлюють надходження в кровотік значної кількості радіотоксинів та продуктів розпаду пухлини, а при проведенні опромінювання на фоні інтравектальної інсуфляції синглетно-кисневої суміші в поєднанні із застосуванням ЕС ці речовини поглинаються активними поверхнями сорбентів і перешкоджають їх надходженню в кровотік, що суттєво знижує навантаження на органи фізіологічної детоксикації [7].

Характер змін згаданих показників у післяопераційний період показує, що в посиленні рівня ендотоксемії та поглибленні дисбалансу про- та антиоксидантних процесів істотну роль відіграють також і власне оперативні втручання на прямій кишці, які проводяться під загальним ендотрахеальним наркозом і відрізняються високою травматичністю та великим об'ємом видалених тканин, оскільки зростання рівня СМП і збільшення кількості продуктів ПОЛ та зниження антиокиснювальної активності в ранньому післяопераційному періоді відзначено в усіх підгрупах хворих.

На перебіг цих процесів накладають свій відбиток і негативні наслідки застосування великих фракцій гамма-опромінення, оскільки в показниках післяопераційного періоду між підгрупою A_1 та A_2 наявні суттєві відмінності. Відсутність значної різниці в характері перебігу про- та антиоксидантних процесів у післяопераційний період у хворих підгруп A_1 та A_3 підтверджує, що завдяки попередженню надходження в системний кровотік значної кількості токсичних метаболітів при проведенні опромінювання на фоні СКТ та ЕС, адаптаційні можливості організму вдається зберегти.

Отже, отримані нами результати дають підстави стверджувати, що проведення крупнофракційного гамма-опромінювання на фоні СКТ та ЕС не супроводжується, на відміну від традиційної інтенсивної гамма-терапії, суттєвим поглибленням рівня ендотоксемії та дисбалансу в перебігу процесів пероксидації ліпідів, що є однією з істотних переваг розробленої нами нової технології лікування хворих на ПО РПК.

Проведення гамма-опромінювання на фоні інтра ректальної інсуфляції синглетно-кисневої суміші в поєднанні із застосуванням ЕС дозволяє уникнути негативних наслідків радіаційного впливу і сприяє оптимізації програм лікування хворих на ПО РПК.

Література

1. Кикоть В., Колесник Е., Сорокин Б., Кондрацкий Ю. // *Эксперим. онкол.* — 2000. — Vol. 22, Suppl. A. — P. 737.
2. Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Дарьялова С.Л., Сидоров Д.В. *Современные возможности комбинированного лечения больных раком прямой кишки / Онкология на рубеже XXI века. Возможности и перспективы.* — М.: Морга-Экспо, 1999. — С. 437–438.
3. Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Кулаков Г.П. // *Клин. мед.* — 1981. — № 10. — С. 38–42.
4. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Хмара Н.Ф. // *Лаб. дело.* — 1988. — № 2. — С. 60–63.
5. Коробейникова Э.Н. // *Лаб. дело.* — 1989. — № 7. — С. 8–10.
6. Бабенко Г.О. *Визначення мікроелементів і металоферментів у клінічних лабораторіях.* — К.: Здоров'я, 1968. — 137 с.
7. *Современные методы сорбционной терапии в клинической практике (практические рекомендации)* / Под ред. В.Г.Николаева. — К.: ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого, 1998. — 50 с.

В.С. Дударев, А.А. Машевский,
С.З. Фрадкин, В.В. Акинфеев,
Л.Б. Вашкевич

ГУ «НИИ онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова» (г. Минск, Беларусь)

Эффективность рентгеноэндоваскулярных вмешательств в комплексном и комбинированном лечении онкологических больных **The efficacy of x-ray endovascular interventions in complex and combined treatment of cancer patients**

Рентгеноэндоваскулярные вмешательства (РЭВ), сочетающие диагностический и лечебный этапы, являются наиболее разработанной частью интервенционной радиологии [1, 2]. В основе этих вмешательств лежит применение щадящего, органосохраняющего подхода в лечении злокачественных новообразований [1, 3, 4]. Однако количество исследований по использованию РЭВ при лечении многих локализаций опухолей (легкое, опорно-двигательный аппарат и т.д.) невелико. Недостаточно изучен вопрос об эффективности использования туморотропных свойств иодизированного масла при РЭВ в онкологии. Не разработана проблема сочетанного применения РЭВ (эмболизация, химиэмболизация, регионарная гипергликемия) совместно с лучевой терапией (ЛТ), химиотерапией и/или гипертермией (локальной и общей) у больных раком легкого, почек, печени и других органов.

Цель исследования — повышение эффективности комбинированного и комплексного лечения онкологических заболеваний с применением различных видов РЭВ.

В ГУ «НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» накоплен значительный опыт применения методов интервенционной радиологии при злокачественных опухолях различных локализаций у 859 пациентов. Исследования выполнялись на цифровом ангиографическом аппарате Advantx LCA фирмы «General Electrics». Использовались масляные контрастные вещества (липиодол, этиодол, этиотраст) в смеси с противоопухолевыми химиопрепаратами (доксорубин, цисплатин, митомидин С) с применением различных окклюзирующих материалов.

Показаниями для интервенционных радиологических процедур (ИРП) являлись:

1. Угрожающие жизни кровотечения.
2. Диагноз и степень распространенности опухоли, требующие уточнения.
3. Предоперационная ишемизация органа с целью повышения абластичности операции, уменьшения интраоперационной кровопотери, создания условий для оптимизации хирургического вмешательства.
4. Включение ИРП как компонента в комбинированное лечение.

5. Необходимость повышения чувствительности опухоли к различным видам физико-химического воздействия.

6. Неоперабельные опухоли различных локализаций.

7. Необходимость постоперационной адьювантной химиоэмболизации.

В институте разработаны методы взаимного усиления эффективности РЭВ и модифицирующих физико-химических воздействий (ЛТ, гипертермии, регионарной гипергликемии).

В результате предоперационного облучения с последующей регионарной гипергликемией и эмболизацией бронхиальных артерий субтотальная (до 80 %) деструкция опухолей легкого достигнута в $34,8 \pm 9,9$ % наблюдений, в контрольной группе максимальный объем некроза опухоли не превышал 30–40 %. Химиоэмболизация бронхиальных артерий благодаря достигнутому гемостатическому эффекту позволила провести в дальнейшем специальное химиолучевое лечение у 56 % неоперабельных больных раком легкого. Лечение больных раком почки по схеме ЛТ + эмболизация + операция приводило к тотальному некрозу опухоли. Трехлетняя выживаемость при таком методе лечения больных IV клинической стадии составила $23,3 \pm 11,2$ %, а при использовании только ЛТ — $16,02 \pm 5,06$ %. Интраоперационная кровопотеря у больных, которым применяли эмболизацию почечных артерий, уменьшалась в 2–3 раза, что позволяло выполнять нефрэктомии в технически более благоприятных условиях. У неоперабельных больных раком почки после химиоэмболизации почечных артерий субъективный эффект (прекращение гематурии, уменьшение болей и отеков нижних конечностей) отмечен в 69 % наблюдений; за счет уменьшения размеров опухоли и увеличения ее подвижности возможность проведения нефрэктомии появилась у $31,8 \pm 5,7$ %.

Средняя продолжительность жизни больных неоперабельным первичным и метастатическим раком печени, в схемах лечения которых был использован метод химиоэмболизации, составила $16,1 \pm 7,4$ мес., а при сочетании химиоэмболизации печеночной артерии (ХЭПА) и общей гипертермии — $19,0 \pm 5,7$ мес. Наибольшие показатели 3-летней выживаемости отмечены в группах, где ХЭПА дополнялась проведением сеансов локальной или общей гипертермии: 30 и 34 % соответственно. В контрольной группе (без использования модифицирующих воздействий) 3 года не прожил ни один больной. В группе неоперабельных больных с метастазами в печени колоректального рака, которых лечили этим же методом, 1-, 2- и 3-летняя выживаемость составила соответственно 100; 66,0 и 37,7 %. В контрольной группе 1- 2- и 3-летняя выживаемость была достоверно ниже: 66,7; 9,5 и 0 % соответственно. Подтверждено мнение большинства авторов о том, что ХЭПА наиболее эффективна, а в неоперабельных случаях и безальтернативна при лечении больных гепатоцеллюлярным раком, метастазами в печени злокачествен-

ного карциноида, опухолей надпочечников, колоректального рака и рака почки. В некоторых случаях применение ХЭПА оправдано при метастазах в печени рака грудной железы, желудка, поджелудочной железы, меланомы. Учитывая относительно частое рецидивирование процесса после резекции печени по поводу гепатоцеллюлярной карциномы (до 50 %), ХЭПА с использованием иодизированного масла показана таким больным как в пред-, так и в постоперационном периодах для выявления новых очагов поражения и одновременного эндоваскулярного лечения.

Регионарная полихимиотерапия с использованием методики артериальной химиоэмболизации в сочетании с локальной гипертермией у больных саркомами опорно-двигательного аппарата позволяет переводить опухоль в стадию, когда становится возможным осуществлять органосохраняющие операции. Обычно рентгеноэндоваскулярному воздействию в этом случае подвергаются от 2 до 5 кровоснабжающих опухоль артерий при обязательном выявлении симптома гиперваскуляризации злокачественного новообразования.

Рентгеноэндоваскулярные вмешательства, являясь по своей сути малотравматичными, в то же время, в силу инвазивности, иногда могут приводить к осложнениям [5]. К наиболее легким из них относятся гематомы в месте пункции сосуда, спазм периферических артерий, повышение температуры, аллергическая реакция на введение контрастного вещества. Большинство из этих осложнений относительно легко купируются консервативными средствами, а благодаря применению современных неионных контрастных веществ (омнипак, ультравист) количество побочных реакций резко сокращается. К разряду тяжелых осложнений относится стойкое нарушение спинального кровообращения при проведении эндоваскулярных вмешательств на бронхиальных артериях. Подобное осложнение на нашем материале составило 1 %. Применение суперселективной катетеризации сосудов и микрокатетеров позволяет избежать столь опасных последствий РЭВ. Осложнений, потребовавших хирургического лечения после РЭВ, мы не наблюдали. Инфаркт участка печени встретился в 5 (4,5 %) случаях, ишемический холецистит — в 16 (14,4 %), гастродуоденит — в 7 (6,3 %), острая язва желудка — в 1 (0,9 %) наблюдении. Во всех случаях консервативная терапия приводила к купированию процесса. Частота осложнений и летальность при проведении РЭВ у больных раком легкого, почки и печени составила соответственно $6,1 \pm 1,2$ % и $0,5 \pm 0,3$ %.

Таким образом, применение РЭВ в онкологии является полезным дополнительным методом повышения эффективности лечения онкологических больных.

Сочетанное применение предоперационной артериальной эмболизации и ЛТ у больных раком легкого и почки приводит к выраженному субтотальному повреждению злокачественных опухолей. Метод химиоэмболизации печеночных артерий в самостоятель-

ном виде и, особенно, в сочетании с гипертермическими воздействиями может быть рекомендован для лечения неоперабельного первичного и метастатического поражения печени. Артериальная эмболизация у больных злокачественными новообразованиями опорно-двигательного аппарата способствует уменьшению интраоперационной кровопотери и переводу опухоли в резектабельное состояние.

Література

1. Югринов О.Г. // *Промен. діагност., промен. терапія: Зб. наук. робіт АРУ.* — К., 1998. — С. 58–61.
2. *Interventional Radiology / Ed. W.R. Castaneda-Zuniga.* — Vol. 1. — Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. — P. 29–191.
3. Гранов А.М., Таразов П.Г., Гранов Д.А. // *Промен. діагност., промен. терапія: Зб. наук. робіт АРУ.* — К., 1998. — С. 13–14.
4. Grosso M., Doriguzzi Breatta A., Zanon E. et al. // *J. Cardiovasc. Intervent. Radiol.* — 1998. — Vol. 21, Suppl. 1. — P. 178.
5. Дударев В.С., Машевский А.А., Фрадкин С.З., Акинфеев В.В., Бондарева С.Н., Семенов А.С., Федорук А.М. // *Анналы хирург. гепатол.* — 2000. — Т. 5, № 2. — С. 306.

Ю.В. Думанський, І.І. Фефелова,
О.В. Кайряк, Р.А. Марін, С.Ю. Єрмилова
Донецький обласний протипухлинний центр

Випадок серединної летальної гранульоми носа

A case of medial lethal granuloma of the nose

Летальна серединна гранульома (ЛСГ) надто рідкісне захворювання. У 1933 р. Stewart зібрав із всесвітньої літератури 10 спостережень цього захворювання. Уперше ЛСГ була описана в 1897 р. Mc. Bride [1].

У розвитку клінічних симптомів даного захворювання виділяють три стадії: I — продромальну, II — активних проявів, III — термінальну. Продромальна стадія характеризується тривалою закладеністю носа, набряком його слизової оболонки й супроводжується значними слизово-гнійними виділеннями. В наступних стадіях переважають атрофія і розвиток виразок на слизовій оболонці та м'яких тканинах носа, а також некроз його перегородки й твердого піднебіння, що спричиняє їх перфорацію. У термінальній стадії процес поширюється на ділянки щік та крил носа. Ця стадія нерідко призводить до летальних наслідків. Хворі вмирають від кровотечі з ерозованих судин або від сепсису та кахексії [2].

Гістологічне дослідження гранульоми Стюарта демонструє характерний поліморфний клітинний інфільтрат, представлений, головним чином, лімфоцитами, гістіоцитами з домішкою різної кількості плазматичних клітин, нейтрофільних та еозинофільних лейкоцитів. В окремих ділянках інфільтрату відзначається тенденція до гранулематозу з концентрацією клітин навколо судин. При малому збільшенні мікроскопа ця картина нагадує хронічне запалення, однак при ретельному вивченні інфільтрату в ньому серед клітин запалення виявляються великі клітини з атиповими ядра-

ми, незрілі клітини лімфоїдного ряду, зрідка — фігури розподілу. Така гістологічна характеристика відома в літературі як плеоморфний ретикульоз, або серединний злоякісний ретикульоз. Описані спостереження ЛСГ, в яких гістологічно верифікований гранулематозний процес завершувався розвитком типової ретикулосаркоми. Відомі також випадки переходу цього новоутвору в системний процес. Невизначеність терміна «ретикулосаркома», можливість розвитку системного захворювання та гістологічні особливості дозволяють віднести серединну гранульому до злоякісної лімфоми гістіоцитарного типу, що може починатися як лімфопроліферативне захворювання [3].

Деякі автори вважають її різновидом гранулематозу Вегенера, втім більшість дослідників розглядають серединну злоякісну гранульому як самостійне захворювання, що відрізняється від гранулематозу Вегенера відсутністю анемії, ураження нирок, легень, травного тракту, а також наявністю частого ураження дихальних шляхів [4].

З огляду на рідкісність цього захворювання та досі не розв'язане питання про тактику його лікування, вважаємо цікавим навести наше спостереження одного хворого з ЛСГ носа, якого лікували ендолімфальною поліхемотерапією та променевою терапією (ПТ).

Хворий В., 36 років, був госпіталізований у радіологічне відділення Донецького обласного протипухлинного центру (ДОПЦ) 03.01.2003 р. зі скаргами на відсутність носового дихання, значне збільшення носа у розмірі, набряк м'яких тканин носа, щік, повік, наявність пухлини на спинці та крилі носа, гнійне виділення з носової порожнини з неприємним запахом, наявність «брудних кірок» у носовій порожнині, підвищення температури тіла до 39 °С, головний біль, слабкість.

Пацієнт захворів рік тому, коли з'явилися сухість та кірки в носі. Лікувався в поліклініці за місцем проживання з приводу хронічного атрофічного риніту та хронічного гаймориту. Отримував антибіотикотерапію, вітамінотерапію, біогенні стимулятори. Лікування не поліпшило стану хворого. В оториноларингологічній клініці ДонДМУ виконано часткову резекцію пухлини носа. При гістологічному дослідженні знайдено хронічне гнійне запалення. Клінічно встановлено діагноз гранулематоз Вегенера. Лікування хворий отримував у ревматологічному відділенні — стероїдні препарати, антибіотики, вітаміни. Однак стан хворого продовжував погіршуватися — збільшилися кількість гнійних виділень із носової порожнини й набряк носа, з'явилися набряк щік та виразка на твердому піднебінні. При повторній біопсії новоутвору носової порожнини була діагностована некротизуюча серединна гранульома Стюарта, в зв'язку з чим хворий був направлений у радіологічне відділення ДОПЦ.

При госпіталізації у відділення ДОПЦ стан хворого був середньої тяжкості, температура тіла 38,8 °С, свідомість не порушена, пульс 102 уд. за хв, ритмічний, артеріальний тиск 130/80 мм рт.ст. При огляді — набряк м'яких тканин обличчя, ніс значно

збільшений у розмірі, з наявністю виразки до 3 см на спинці носа та твердому піднебінні, гнійне виділення з носової порожнини з неприємним запахом.

Риноскопія виявила, що вся порожнина носа була заповнена сухими некротичними кірками з неприємним запахом. Носова перегородка відсутня. При КТ носа та навколоносових пазух спостерігалися частковий остеоліз носових кісток та пристінкове затемнення верхньощелепних пазух. При рентгенографії органів грудної клітки та УЗД черевної порожнини патології не виявлено.

Аналіз крові від 03.01.2003 р.: НЬ — 142 г/л, ер. — 4,3 г/л, кол. пок. — 0,9, Л — 5,2 г/л: еоз. — 1%, п. — 6%, с — 62%, л — 25%, м — 6%, ШОЕ — 6 мм/г. Аналіз сечі від 03.01.2003 р.: колір — соломяно-жовтий, відносна густина — 1025, білка, цукру — немає, Л — 1–2 в полі зору, епіт. — 2–3 в полі зору. Реакція Вассермана — негативна. Реакція на ВІЛ — негативна.

У радіологічному відділенні хворому проведено лікування в декілька етапів. Після рентгенотометричного дослідження пухлини носа, верхньощелепних пазух за допомогою системи дозиметричного планування фірми «Nucletron» було проведено I етап ПТ на пухлину носа, тверде піднебіння, верхньощелепні пазухи та зони пухлинної інфільтрації у РОД 2 Гр, СОД 34 Гр. Лікування проводили з денним розщепленням дози, РОД 1 Гр 2 рази на день з перервою 4–5 годин. Опроміювання виконували із застосуванням статичного та ротаційного режимів. Цей етап лікування проводили на фоні ендолімфатичного введення хемопрепаратів. Після підведення сумарної осередкової дози 20 Гр хворому було внутрішньо введено в 1-й та 7-й день вінкристин 2 мг (сумарно 4 мг), виконана катетеризація лімфатичної судини у верхній третині правого стегна. Також почали ендолімфатичне введення хемопрепаратів: циклофосфан по 600 мг з 2-го по 7-й день (сумарно 3600 мг), метотрексат з 2-го по 5-й день (сумарно 100 мг); та антибіотиків — зинацефу та дексаметазону.

З урахуванням наявності численних некротичних мас у порожнині носа була проведена місцева терапія, яка включала некректомію, аплікації з гіпертонічним розчином та з вініліном.

При проведенні опроміювання пухлин носа не вдається уникнути опромінення обох орбіт. З метою зменшення променевого ушкодження на кон'юнктиву й склери обох очей при лікуванні застосовували розчин 4 %-го тауфону по 2–3 краплі в очі за 15–20 хв до сеансу ПТ та розчин фаурину після сеансу опроміювання. На всіх етапах лікування хворий отримував «Біовіт» по 2 таблетки 3 рази на день. Лікування проводили на фоні дезінтоксикаційної терапії та прийому рег ос ентеросорбентів.

Через 2 тижні після закінчення I етапу хворий отримав другий курс ендолімфатичної поліхемотерапії (ПХТ), виконана катетеризація лімфатичної судини лівого стегна. Була використана така схема ПХТ: циклофосфан по 600 мг з 2-го по 6-й день (сумарно

3000 мг), метотрексат з 2-го по 5-й день (сумарно 100 мг), внутрішньо вінкристин 2 мг в 1-й день.

Після перерви в два тижні, на фоні значного поліпшення стану хворого, було проведено другий етап променевої терапії на пухлину носа, тверде піднебіння, верхньощелепні пазухи, зони пухлинної інфільтрації РОД 2 Гр, СОД 18 Гр (сумарно 50 Гр).

Після проведення всіх етапів лікування стан пацієнта значно поліпшився — зменшився набряк носа, щік, повік, значно зменшилася кількість некротичних кірок. Виразка на спинці носа була з елементами епітелізації, однак у місці виразки на крилі носа з'явився дефект тканин. Загальний же стан хворого покращився.

Література

1. Дикштейн Е.А., Шапаренко Б.А., Данильченко С.А. // *Арх. патол.* — 1982. — №5. — 68–71 с.
2. Беренбейн Б.А., Кузов В.В., Молчанов А.В. // *Вестн. дермат. и венерол.* — 1988. — №5. — С. 53–54.
3. *Патологоанатомическая диагностика опухолей человека / Под ред. Н.А. Краевского* — М.: Медицина, 1993. — 125 с.
4. Малеев А.В., Александрова М.Г., Долженко С.А., Гюльков Ю.К. // *Журн. вушн., носов., горлов. хвороб.* — 2002. — №2. — С. 60–63.

В.А. Дукач, Б.Т. Білінський

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького,

Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр

Променева терапія в педіатричній онкології

Radiotherapy in pediatric oncology

Протягом минулого століття відзначався ріст онкологічної захворюваності та смертності в дітей. Якщо на початку ХХ століття в США і Канаді вона складала 0,43 % то в кінці другої половини минулого століття вийшла на друге місце в структурі смертності серед усіх причин [1]. Онкологічна захворюваність у дітей в Україні протягом останніх років зростає принаймні на 3,5 % щороку [2]. Змінюється структура захворюваності. У 1991–1996 рр. в Україні особливо високий приріст лімфом та захворювань органів кровотворення (53,9 %).

У зв'язку з відмінністю між біологією пухлин у дітей і дорослих, свої особливості мають і підходи до лікування. В основі концепції терапії пухлин у дітей лежить комбінована інтенсивна сильнодіюча поліхемотерапія із застосуванням локальних операцій і/або променевої терапії (ПТ) [3]. Цей метод посідає важливе місце в комбінованому та комплексному лікуванні пухлин у дітей. Взагалі їх опромінювання становить самостійну проблему, пов'язану з ризиком ускладнень, тому показання й методики ПТ при багатьох пухлинах у дітей визначаються складними, комплексними протоколами [3, 4].

Зростання онкологічної захворюваності й смертності в дітей, не зовсім задовільні результати і наслідки лікування та труднощі раціонального вибору

його складових спонукають до подальших пошуків оптимальних програм комбінованої та комплексної терапії пухлин у дітей.

Метою нашого дослідження стало вивчення у них результатів і особливостей променевого лікування.

У Львівському державному онкологічному регіональному лікувально-діагностичному центрі ПТ отримували 392 пацієнти віком від 1 до 15 років (середній вік 8,3 р.), серед яких було 247 хлопчиків і 155 дівчаток. За локалізаціями новоутвори розподілялись таким чином: лімфома Годжкіна (ЛГ) — 133 дитини, негоджкінська лімфома (НГЛ) — 14, гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) — 126 (31, 3 %), гострий мієлобластний лейкоз (ГМЛ) — 14, пухлини головного мозку — 31 (гліобластома — 20, медулобластома — 10, ретинобластома — 1), нейробластоми — 9, нефробластоми — 23, саркома Юінга — 11, остеогенна саркома — 10, рабдіоміосаркома — 5, герміногенна саркома — 3, синовіальна — 2, інші пухлини — 11.

Для діагностики новоутворів у дітей застосовували клініко-лабораторні, інструментальні (КТ, МРТ, УЗД), імунологічні, хірургічні та морфологічні методи дослідження.

Променеву терапію здійснювали на гамма-терапевтичних апаратах типів АГАТ-Р, АГАТ-С у режимі класичного фракціонування дози: разова осередкова доза (РОД) становила 1,2–2,0 Гр, сумарна осередкова доза (СОД) — 12–54 Гр.

У зв'язку з ЛГ ПТ отримували 133 пацієнти, розподілені на 2 групи. До 1-ї входили 92 хворих, які лікувались у 1965–1991 рр. і отримували не циклову хемотерапію (ХТ), а локальну променеву терапію (ЛПТ) чи ПТ за радикальною програмою (ПТР) або їх комбінації. Рецидиви спостерігались у 26 хворих (28,3 %), пережили 5 і більше років — 61 (66,3 %). У 2-й групі 41 дитина, що у 1992–2002 рр. отримували лікування за протоколами ВФМ HD-90 або HD-95. Після завершення ХТ їм проводили ПТ на зони первинно уражених лімфовузлів у сумарних дозах по 20 Гр на кожну ділянку, а на резистентні — до 25 Гр. Рецидиви виявлено в 7 хворих. Живуть від 1 до 6 років 38 (92,7 %).

Одним з основних ускладнень і переважною причиною смерті хворих на гострий лейкоз є ураження мозкових оболонок. Сучасні програми лікування таких пацієнтів включають як профілактичне, так і терапевтичне краніоспінальне опромінювання головного мозку. Хворі на ГЛЛ — 126 дітей та на ГМЛ — 14 отримували ПТ відповідно до протоколів ВФМ-90 або ВФМ-95. Профілактичне опромінювання головного і спинного мозку на рівні 3 верхніх шийних хребців застосовано у 70 хворих, СОД 12 Гр, при високому ризику — 18 Гр. Краніоспінальне опромінювання проведено у 18 хворих з високим ступенем ризику чи ознаками нейролейкозу. Ураження яєчок мали 2 пацієнти, яким опромінювали як ЦНС, так і яєчка. Хворі перебувають під наглядом від 1 до 10 років. Впродовж перших 2 років померли 6 хворих на ГЛЛ, в наступні — ще 2; рецидиви виявляли у 18, в 10 — ремісія після повторного лікування. Живуть без ознак рецидиву 106 (84, 1 %). Серед пацієнтів з

ГМЛ рецидив у 9, живуть без його ознак 7.

Для хворих на лімфобластні лімфоми програма лікування включає індукційну і підтримуючу терапію NHL ВФМ-90 або ВФМ-95. [5]. Із 14 хворих на НХЛ у 2 був уражений кишечник, 1 — шкіра голови, у решти — лімфовузли. Після закінчення ХТ проводили ПТ на уражені ділянки в СОД 30–40 Гр. У 2 пацієнтів розвинувся нейролейкоз, в зв'язку з чим їм проводили краніоспінальне опромінювання. Рецидиви були у 5, живуть від 1 до 7 років — 9 (64,3 %) пацієнтів.

Серед пухлин головного мозку найпоширеніші гліобластоми і медулобластоми. Топографічні особливості пухлин такі, що рідко вдається виконати радикальне оперативне втручання, тому ПТ в більшості випадків є основним методом лікування [6]. П'ятирічне виживання не перевищує 50 % [7]. Діти, в яких було діагностовано медулобластоми, після операції на головному мозку отримували краніоспінальне опромінювання з РОД на пухлину чи її ложе 44–54 Гр, а на головний і спинний мозок 28–34 Гр. У 9 з 10 хворих отримано позитивний результат від 1 до 4 років. При гліобластомах застосовували опромінення лише пухлини у дозах 44–50 Гр; з 20 хворих 19 пережили 2 роки, мали рецидиви чи продовження хвороби — 5, від 1 до 6 років живуть 7.

Нейробластоми належать до зляканих пухлин ембріонального походження, часто зустрічаються в ранньому дитячому віці й на момент діагностики нерідко метастазують у різні органи. Комплексне лікування частіше використовують при поширених стадіях [8]. У 9 хворих на нейробластоми було застосовано ПТ, 4 з них мали ремісію понад 4 роки, 3 — понад 5.

Лікування остеогенних сарком здійснюється за протоколами, що містять адриаміцин, цисплатин, іфосфамід, високі дози метотрексату з відновленням фолієвою кислотою [9]. Із 10 дітей, хворих на остеогенні саркоми, пролікованих за протоколом COSS-91, 4 живуть 1–5 років. Променеве лікування застосовували лише в нерезектабельних випадках. У 9 хворих на саркому Юінга здійснювали ПТ на уражену кістку в СОД 45–50 Гр. у плані протоколу — ECESS-92. Оперативне лікування виконано у 7 хворих. Живуть від 1 до 5 років — 5 (55,6 %). Рецидиви мали місце у 5 осіб, з них 4 померли від прогресування хвороби.

Хворих на нефробластоми лікували за протоколом SIOP-93-01/ GPOH (актиноміцин-D, вінкристин, адриаміцин) або за іншими схемами. Нефробластома належить до високорадіочутливих пухлин. Отже, ПТ на новоутвір, його ложе чи метастази підводили у дозах від 15 до 30–40 Гр, залежно від віку, стану хворих, стадії, морфологічних особливостей, локалізації метастазів. Найчастіше застосовували зустрічні поля опромінювання ложа нирки при локальних пухлинах. У випадках розриву пухлини під час оперативного втручання в об'єм опромінювання включали половину або всю черевну порожнину. Із 23 пацієнтів 19 (82,6 %) спостерігаються від 1 до 7 років; рецидив мали 6. У 1 хворої на ретинобластоми, яка отримувала комбіноване лікування, через 3 роки виявлено процес з протилежного боку, де теж

проведено енуклеацію. Після повторного курсу ПТ дитина спостерігається 1 рік.

При інших пухлинах 21 хворий отримував різні програми комплексного лікування. Дози опромінювання на пухлини або їх ложа становили 30–45 Гр. Під наглядом протягом 1–7 років перебувають 10 пацієнтів. Всього з 392 хворих прожили 1–9 років 277 (70,7 %).

Таким чином, аналіз отриманих результатів підтверджує доцільність впровадження комплексних програм лікування та оптимізації режимів і доз опромінювання. Застосування ПТ у протоколах комплексного лікування пухлин у дітей поліпшує безпосередні та віддалені результати, зменшує кількість негативних.

Опромінювання головного мозку при лейкозах і негоджкінських лімфомах знижує ризик виникнення нейролейкозів і збільшує тривалість життя пацієнтів.

Очевидно, що інтенсифікація і застосування комплексних протоколів лікування сприяє поліпшенню результатів, але слід враховувати можливість збільшення ймовірності виникнення побічних наслідків від різних методів терапії. Необхідно й далі продовжувати вивчення застосовуваних компонентів програм, режимів, доз і тривалості лікування, а також реабілітації пацієнтів після спеціальної терапії.

Література

1. Boring C.C., Squires T.C., Tong T. // *Cancer statis.* — 1992. — *CA* 1992. — *Vol.* 42. — *P.* 19–38.
2. *Здоров'я населення України та діяльність лікувально-профілактичних закладів системи охорони здоров'я: щорічна доповідь 1997 / За ред. А.М. Сердюка.* — *К.*, 1998. — 386 с.
3. Генце Г., Кройтциг У. *Диагностические и терапевтические стандарты в педиатрической онкологии / Пер. з нім.* — Львів: Медицина світу, 2000. — 132 с.
4. Гальперин Э.К. и соавт. *Лучевая терапия в детской онкологии / Пер. с англ.* — *М.*: Медицина, 1999. — 752 с.
5. Reiter A., Schrappe M. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1995. — *Vol.* 13. — *P.* 359–372.
6. Tomlinson F.H. et al. // *J. Child. Neurol.* — 1992. — *Vol.* 7. — *P.* 142–155.
7. Evans A.E., et al. // *J. Neurosurg.* — 1990. — *Vol.* 72. — *P.* 572–582.
8. Berthold F. et al. // *Klin. Pediatr.* — 1990. — *Vol.* 202. — *P.* 262–269.
9. Winkler K. *Osteosarkom / / Seeber S., Schutte J. (Hrsg). Therapiekonzepte Oncologie. Springer Verlag, 1995.* — *P.* 703–718.

Ю.В. Думанський, М.В. Купрієнко,
Н.Г. Куква, Т.В. Карпушина,
О.Ю. Столярова, А.О. Шуміло
Донецький обласний протипухлинний центр,
Донецький державний медичний університет
ім. М. Горького

Комбіноване лікування раку шийки матки

Combined treatment of cervical cancer

Понад 30 років у нашій країні та країнах СНД поєднана променева терапія (ПТ) визнається методом вибору при захворюванні на рак шийки матки (РШМ). При його використанні 5-річне виживання складає 40,7–90 %. Застосування комбінованого лікування при захворюванні РШМ I–II ст., а саме —

доопераційних курсів ПТ у країнах СНД є невідповідно обмеженим. Збільшення частки цього виду лікувального впливу, на думку онкогінекологів петербурзької школи, може значно поліпшити результати лікування хворих згаданого профілю.

Доопераційну ПТ призначають з метою підвищення абластичності операції, руйнування радіочутливих клітинних популяцій для попередження імплантаційного метастазування.

За даними Російського онкологічного наукового центру ім. М.М. Блохіна, наведені результати лікування хворих зі стадіями T1b1 (клінічно визначена пухлина до 4 см у найбільшому вимірі) і T1b2 (клінічно визначена пухлина понад 4 см у найбільшому вимірі).

Усіх пацієнтів було розподілено на 3 групи. За методикою лікування групу 1 склали 66 (34,1 %) хворих, яким на етапі комбінованого лікування була виконана операція з подальшою ПТ, до групи 2 ввійшли 80 (41,2 %) пацієнтів, яким на I етапі проводили дистанційну гамма-терапію на зону малого таза, група 3 — 48 (24,7 %) хворих, яким на I етапі проводили внутріпорожнинне опромінювання на шланговому апараті АГАТ-В, а через 2 тижні, після закінчення ПТ, на II етапі — операцію Вертгейма. П'ятирічне виживання склало в 1-й групі $90 \pm 3,8$ %, в 2-й — $93 \pm 2,96$ % і в 3-й — $98 \pm 2,0$ %.

Зацікавлюють дані Науково-дослідного інституту онкології та медичної радіології ім. М.М. Александрова Республіки Білорусь щодо лікування РШМ II ст. Там проводили доопераційну внутріпорожнинну терапію РОД 10 Гр до СОД 20 Гр з інтервалом 7 днів, потім виконувалась операція, через 24–48 годин — післяопераційний курс ПТ.

Показник 5-річного виживання хворих склав $81,8 \pm 4,4$ %.

Таким чином, найоптимальнішим методом доопераційної ПТ є внутріпорожнинний, оскільки за його допомогою при невеликих променевих навантаженнях на суміжні органи існує можливість безпосередньо підвести масивні дози випромінювання до пухлини, розташованої на піхвовій частині шийки матки, нижньому сегменті матки або медіальних відділах параметральної клітковини.

З 1999 р. ми використовуємо свою методику проведення доопераційної внутріпорожнинної терапії з антибіотикотерапією.

Метою нашої роботи стало визначення ефективності доопераційних курсів внутріпорожнинної С-терапії з антибіотикотерапією в поєднанні з післяопераційним курсом дистанційної ПТ.

Застосовували таку методику лікування.

На I етапі здійснювали доопераційне опромінювання на шланговому гамма-терапевтичному апараті АГАТ-В у РОД 10 Гр до СОД 20 Гр. Інтервал між сеансами — 5 днів. Паралельно здійснювали проведення протизапального курсу, який включає антибіотикотерапію: цефазолін + метрогіл або клафоран. Інтервал від завершення опромінювання до операції — 24–48 годин. На II етапі проводили операцію в об-

сязі розширеної гістеректомії за Вертгеймом з лімфаденектомією. На III етапі в післяопераційному періоді здійснювали опромінювання малого таза. При цьому сумарні дози опромінення в пацієнток, в яких не виявлено пухлин у лімфатичних вузлах, склали 40 Гр, а в випадку наявності лімфогенних метастазів у клубових лімфатичних вузлах — 50 Гр.

Проведення даної методики планувалося у хворих зі стадіями T1 b1, T1 b2 і T2a (IIa) пухлини шийки матки з поширенням за межі матки, але без проростання стінки таза або нижньої третини піхви, без інвазії параметрія.

За даною методикою було проліковано 56 пацієнток (основна група).

За віком хворі розподілилися так: 20–30 років — 14 пацієнток; 30–40 років — 15; 40–50 років — 21; 50–60 років — 5; понад 60 років — 1.

Серед 56 пацієнток у 26 (46,5 %) встановлено діагноз T1b1, у 4 (7,2 %) — T1b2, у 25 — T2a та в 1 пацієнтки — T3b, тобто мало місце поширення на стінку таза (перед операцією діагноз I ст. встановлений у 39 хворих, II — у 17; після операції I ст. захворювання діагностували в 31 жінки, II — у 26, III — у 1 хворої).

Патогістологічна структура пухлини — плоскоклітинний рак відзначається у 29 (51,8 %) осіб, аденокарцинома — у 24 (42,8 %), недиференційований рак — у 3 (5,4 %).

У 32 відзначалась ендофітна форма росту, у 16 — змішана і у 8 — екзофітна.

Під час вивчення видаленого операційного матеріалу в 11,2 % були виявлені метастази раку в лімфатичних вузлах малого таза (у 4 при ст. T1b1, в 1 при T1b2, у 14 при T2a і в 1 при T3b).

Аналіз супровідної патології показав, що 2 (3,5 %) пацієнтки мали інфекції сечовидільної системи, у 6 (10,7 %) була фіброміома матки, ожиріння — в 16 (28,4 %), запальні захворювання придатків матки — у 19 (33,4 %).

До контрольної групи ввійшли 70 пацієнток, яким проведено комбіноване лікування за звичайною методикою — операція з подальшою дистанційною ПТ.

Усі хворі основної групи протягом 24 місяців спостереження були живі, причому в жодній з пацієнток не спостерігалось появу ні місцево-регіонарних рецидивів, ні віддалених метастазів. В контрольній же групі продовження процесу виявлено у 3 (4,2 %) і метастази в легені — в 1 пацієнтки.

Проведення внутріпорожнинного доопераційного опромінювання не збільшило кількості післяопераційних ускладнень. В основній групі у 2 жінок відзначався тромбоз флебіт, а в контрольній — перикауліт і вторинне загоєння рани.

Ранній післяопераційний цистит був відзначений у дослідній групі в 11 % пацієнток, в контрольній — в 11,9 %.

Отже, аналізуючи результати лікування, можна дійти таких висновків.

Проведення доопераційної внутріпорожнинної

Со-терапії не погіршило умови для проведення операції і не відбилося на збільшенні післяопераційних ускладнень. У деяких клінічних ситуаціях, а саме, коли мають місце метастази в регіонарні лімфатичні вузли, пухлинні емболи в кровоносних та лімфатичних судинах (а перед операцією ми це визначити ніяк не можемо), доза в 40 Гр є недостатньою для руйнування радіорезистентних гіпоксичних клітинних популяцій, які зберігаються в зоні оперативного втручання. Пряме збільшення дози йонізуючого випромінювання до величин, які певною мірою гарантують їх інактивацію (60–70 Гр), підвищує ризик післяопераційних ускладнень. Тому перевагою запропонованого підходу є використання позитивних факторів як доопераційного (збільшення абластичності операції), так і післяопераційного опромінювання (можливість підведення канцерцидних доз без загрози виникнення післяопераційних ускладнень).

Проведення протизапальної терапії попереджує розвиток післяопераційних ускладнень та активації опортуністичних інфекцій, що, в свою чергу, є профілактикою перикаулітитів і зумовлює задовільне вторинне загоєння ран.

Таким чином, запропонована нами методика ПТ в плані комбінованого лікування хворих на РШМ може бути рекомендованою в практику роботи онкологічних лікувальних закладів.

Ю.В. Думанський, О.В. Борота,
Н.Г. Семикоз, В.Х. Башеев, О.Г. Кудряшов
*Донецький державний медичний університет
ім. М. Горького,
Донецький обласний протипухлинний центр*

Променева терапія в комбінованому і комплексному лікуванні хворих на рак прямої кишки в аспекті викладання лікарям-курсантам на циклі «Онкологія»

Radiotherapy in combined and complex treatment of rectal cancer: post-graduate training

Метою нашої роботи було показати необхідність викладання лікарям-курсантам різних спеціальностей основних положень механізму дії, методик, можливих ускладнень променевої терапії при комбінованому і комплексному лікуванні хворих на рак прямої кишки.

Неухильно зростаючий рівень захворюваності населення України на злоякісні новоутвори ставить перед закладами, які займаються післядипломною освітою, нові задачі, що вимагають детальнішого і ретельнішого викладання предмета онкології. На сучасному етапі в лікуванні практично всіх локалізацій і форм злоякісних пухлин використовується променева терапія у плані комбінованого і комплексного лікування онкологічних пацієнтів. У зв'язку з цим лікарі різних спеціальностей (терапевти, хірурги, сімейні лікарі, гастроентерологи) все частіше спосте-

рігають і лікують пацієнтів у проміжках або після проведення різних видів комбінованого лікування.

Комбінацію променевого методу і хірургічного втручання при лікуванні хворих із злоякісними новоутворами вперше застосувала проф. В.М. Зикова у 1913 році. Цей метод можна розглядати як захід «активної профілактики» рецидивів і метастазів у хворих з операбельними стадіями захворювання; як спосіб розширення меж операбельності при місцевопоширених пухлинах і як варіант підвищення радикальності лікування при виконанні економних органозберігальних оперативних втручань [1].

Під комбінованим лікуванням розуміють застосування комбінації оперативного і променевого методів, тобто локорегіонарний вплив на пухлинний осередок. Причому променева терапія у різних режимах може проводитись як у до-, так і в післяопераційному періоді.

Комплексне лікування включає в себе комбінацію хемотерапії, гормонального впливу і засобів, що впливають на імунну систему організму, з оперативним і (або) променевим лікуванням [1].

Задачі до- і післяопераційного опромінювання онкологічних — запобігати локально-регіонарному рецидивуванню. Передумови до проведення доопераційної променевої терапії ґрунтуються також на радіобіологічних даних про неоднорідність кровопостачання та оксигенації, а отже, радіочутливості пухлини. Найвища чутливість властива клітинам у зоні добре васкуляризованої периферії. Вони, в основному, є джерелом лімфогенного та імплантаційного метастазування [1].

Оптимальним методом вибору на сьогодні є інтенсивно-концентраційна променева терапія, яка дозволяє підвести до пухлини за короткий період часу дозу, що знижує життєздатність ракових клітин, але майже не впливає на репараційну здатність навколишніх нормальних тканин [2, 3]. Опромінювання проводять як у статичному, так і в рухомому режимах. При першому найчастіше використовують два протилежні поля — заднє і переднє; при другому ротаційному режимі, є можливість зменшити променеве навантаження на навколишні органи і тканини. Сумарна осередкова доза опромінювання в режимі крупного фракціонування становить 25 Гр, операцію проводять через 24–72 години після завершення опромінювання.

За наявності у хворого обмежено-рухомої або імобільної пухлини прямої кишки, проводять інтенсивно-розщеплений курс променевої терапії [4]. Перший етап лікування не відрізняється від описаного вище інтенсивно-концентраційного курсу. Далі, для реалізації повного ефекту променевої терапії і досягнення рухомості місцевопоширеного пухлинного процесу, роблять перерву 3 тижні, а потім додають другий, короткочасний етап променевої терапії крупними фракціями до 10 Гр і проводять оперативне лікування.

Пацієнти задовільно переносять променеву терапію, яка не ускладнює операції, не погіршує безпосередніх результатів хірургічного лікування раку прямої кишки, не призводить до збільшення частоти гнійно-запальних ускладнень і післяопераційної ле-

тальності. Частота виникнення рецидивів зменшується майже у 2 рази, однак, незважаючи на зниження кількості рецидивів, 5-річне виживання вірогідно не змінюється [5].

У пацієнтів без оперативного втручання (відмова хворого від операції, залишений іммобільним процес після проведення I етапу інтенсивно-розщепленого курсу, дуже виражена супутня патологія) застосовують паліативний лікувальний курс променевої терапії фракціями 2 Гр до СОД 60 Гр.

Багато дослідників висловлюють припущення, що метастазування пухлинного процесу відбувається на різних стадіях перетворення внутріклітинного раку на інвазивний з моменту руйнування базальної мембрани [4, 6]. Метастази у віддалені органи розвиваються тривало — від моменту їх виникнення до того, як ми можемо їх виявити існуючими засобами діагностики, минає кілька років (10 чи більше?). У зв'язку з цим дуже актуальна проблема проведення хемотерапії як у неoad'ювантному (перед операцією), так і в ад'ювантному (профілактичному післяопераційному) режимі. Крім цього, доведено потенціювання дії променевої терапії похідними фторпіримідинів (фторурацил, фторафур). Хемотерапевти можуть вводитись різними шляхами: системна хемотерапія передбачає внутрішньовенне введення фторурацилу 600 мг/м² щоденно до 5 г, регіонарна хемотерапія проводиться після катетеризації верхньої прямокишкової артерії; пряма тривала ендолімфатична хемотерапія застосовується після катетеризації лімфатичних судин верхньої третини стегна протягом 4–5 днів на фоні одного з режимів до- або післяопераційної променевої терапії.

Закономірним є розвиток постпроменевих запальних ускладнень різного ступеня вираженості через деякий час після закінчення курсу променевої терапії. В основному клінічно вони проявляються катаральними, рідше ерозивно-виразковими ректитамі, поверхневими циститами, епітеліитами. Клінічно хворі відмічають тенезми, надмірну слизотечу, часте сечовипускання, почервоніння і свербіж шкіри у ділянці промежини. Спостерігаються втрата апетиту, загальна слабкість, нездужання.

Дуже важливими є заходи як щодо запобігання постпроменевих ускладнень, так і щодо проведення адекватного протизапального лікування. З методів неспецифічної імуностимуляції показане застосування полівітамінотерапії, метилурацилу, натрію нуклеїнату, елеутерокока. При ранніх і виражених променевих реакціях необхідна інфузійна детоксикаційна загальнозміцнювальна терапія. Місцево показано використання клізм з олією обліпихи і шипшини, свічок з метилурацилом, різних протиопікових аерозолів і мазей. Для зниження реакції на опромінення доцільно використовувати антигістамінні препарати і глюкокортикоїди в дозі, еквівалентній 20–30 мг преднізолону. Згодом, після закінчення сеансів променевої терапії, пацієнтам призначають протизапальні клізми з відварами трав (ромашка, звіробій, деревій та ін.), ректальні свічки — з олією обліпихи та метилурацилової.

У зв'язку з можливими реакціями і ушкодженнями після проведеного лікування з боку прямої кишки у пізні терміни лікарі загальноклінічної мережі повинні вміти призначити і провести адекватну коригуючу терапію.

Вивчення лікарями-курсантами різних спеціальностей основних положень проведення променевої терапії у комбінованому і комплексному лікуванні хворих на рак прямої кишки допоможе уникнути клінічних помилок, підвищити рівень медичної допомоги даній категорії хворих і поліпшити якість їх життя.

Література

1. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями: Рук-во для врачей / Под ред. В. И. Чисова. — М.: Медицина, 1989. — 560 с.
2. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Башеев В.Х. и др. // *Вопр. онкол.* — 1998. — № 5. — С. 515–517.
3. Бондарь Г.В., Яковец Ю.И. // *Там же.* — 1974. — № 7. — С. 99–101.
4. Книш В.И., Алиев Б.М., Бондарь Г.В. и др. // *Там же.* — 1984. — № 10. — С. 42–47.
5. Федоров В.Д., Одарюк Т.С., Ривкин В.Л. и др. *Рак прямой кишки / Под ред. В.Д. Федорова.* — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина. — 1987. — 320 с.
6. Алексанян А., Галстян А. Рецидивы и метастазы после комплексного лечения рака прямой кишки с использованием радиомодификаторов // *Тез. II съезда онкологов стран СНГ.* — К., 2000. — Тез. 698.

В.М. Запорожан, В.В. Степула,

І.З. Гладчук, Н.В. Тюєва,

Л.П. Антонова, Г.Б. Щербина

*Одеський державний медичний університет,
Одеський обласний онкологічний диспансер*

Нові підходи до комбінованого лікування хворих на рак тіла матки І стадії

New approaches to combined treatment for stage I uterine body cancer

Кінець минулого тисячоліття ознаменувався появою та швидким розвитком нового виду втручань — лапароскопічної хірургії, сфера використання якої постійно поширюється. Не стала винятком і онкогінекологія, зокрема, лікування раку ендометрія (РЕ) початкових стадій. У провідних світових медичних установах усе частіше застосовують лапароскопічний доступ, який має ряд переваг перед лапаротомією [1, 2]. В клініках Одеського державного медичного університету малоінвазивні операції при РЕ використовують з 1998 року. Певна частина таких пацієнток отримує комбіноване лікування, і на сьогодні ми можемо попередньо оцінити його результати.

З 1999 по 2003 рр. у відділенні променевої терапії (ПТ) та діагностики Одеського обласного онкологічного диспансеру отримували післяопераційну ПТ 14 хворих на РЕ стадії 1а–1с, яким пангістеректомію виконали з лапароскопічного доступу (група А), і 10 пацієнток з аналогічним поширенням пухлини, що перенесли трансвагінальну гістеректомію (група Б).

Середній вік хворих складав $63,0 \pm 2$ та $79,2 \pm 4$ роки відповідно. Обидві групи характеризувалися високою частотою супровідної соматичної патології: серцево-судинних захворювань (78–90%), ожиріння (86–80%), цукрового діабету (36–50%), патології дихальної, травної та інших систем.

Усі жінки до операції були обстежені відповідно до алгоритму, що включав клініко-лабораторні дослідження, гістероскопію з кюретажем або біопсією ендометрія, трансабдомінальну і трансвагінальну ультрасонографію, комп'ютерну або ядерно-магнітнорезонансну томографію органів малого таза, заочеревинних лімфовузлів, визначення в плазмі крові рівня СА-125. Обсяг оперативного втручання був таким: у групі А 8 пацієнткам було виконано лапароскопічну пангістеректомію з білатеральною оофоректомією за Н. Reich [3], 6 — за власною модифікацією [4]. В групі Б всім жінкам виконано вагінальну гістеректомію (9 — з білатеральною сальпінгоофоректомією, 1 — з односторонньою). В усіх випадках проводилися перитонеальні змиви з подальшим цитологічним дослідженням.

Хірургічне стадіювання за ступенем інвазії первинної пухлини в міометрій було таким. У групі А: Т1а–3; Т1б–7; Т1с–4 випадки; в групі Б: Т1а–3; Т1б–7 спостережень. При гістологічному дослідженні в усіх випадках виявлено аденокарциному. За ступенем диференціювання пухлини (G) у групі А трапилася: високодиференційована (G1) — 4 випадки; помірнодиференційована (G2) — 5; низькодиференційована (G3) — 3 спостереження; у 2 пацієнток виявлено ділянки пухлини з різним ступенем диференціювання. Група Б: G1 — 2, G2 — 5, G3 — 3 випадки. Тривалість післяопераційного перебування у стаціонарі в групі А становила $3,7 \pm 0,2$ дня, в групі Б — $4,2 \pm 0,3$ дня. Загострення хронічних соматичних захворювань та післяопераційних ускладнень не спостерігалось, завдяки чому післяопераційну ПТ починали максимально рано — на 7–12-ту добу після операції.

Для лікування даної патології [5,6] застосовували стандартні методи. В групі А — дистанційне опромінювання з двох або чотирьох протилежних полів РОД 2 Гр до СОД 40–42 Гр; опромінювання в рухомому режимі (двохосьова ротація); у разі необхідності телегамматерапію доповнювали внутріпорожнинним опромінюванням піхви до СОД 30 Гр на глибині 1 см; у 5 пацієнток була застосована лише контактна ПТ. В групі Б в усіх випадках виконували брахітерапію. Додатково з обох груп 17 жінок отримували гормонотерапію депо-провера протягом 6–12 місяців.

Усі пацієнтки добре переносили лікування і пройшли повний курс післяопераційної ПТ. Порівняно з жінками, яким виконано «відкриті» операції, пацієнтки після лапароскопічної та вагінальної гістеректомії краще переносили терапію, переважно більшість із них лікували в амбулаторних умовах. У 5 випадках відзначено явища катарального циститу, в 2 — лейкопенію І ст., що, втім, не потребувало перерви в лікуванні. На даний час усі жінки перебувають під дис-

пансерним спостереженням, термін якого в групі А складає 3–47 місяців, у групі Б — 6–52 місяці.

Виживання до 1 року становить 100 %. Одна пацієнтка групи Б померла через 2 роки після операції від ускладнень супровідної серцево-судинної патології. Дані 5-річного виживання відсутні через короткий середній термін спостереження. Всі хворі повернулися до звичного способу життя. Працюючи в більшості випадків відновили трудову активність. Випадків рецидивування або метастазування не відзначено. Нині триває набір клінічного матеріалу і спостереження за хворими.

Отже, наш досвід демонструє, що лапароскопічна гістеректомія є методом вибору при лікуванні окремо дібраних хворих на РЕ I ст. за умов адекватного доопераційного обстеження й визначення обсягу операції. Застосування малоінвазивної методики сприяє зниженню частоти післяопераційних ускладнень, скороченню післяопераційного періоду, уможливорює початок ад'ювантної ПТ в максимально ранні строки, коли ще не виражені рубцево-сполучні процеси та фіброз тканин.

Однак за наявності тяжкої супровідної екстрагенітальної патології (субкомпенсованих серцево-судинних захворювань, ожиріння III–IV ст. тощо) проведення класичної газової лапароскопії є небажаним через ризик кардіопульмональних розладів. Альтернативним хірургічним підходом у таких хворих може бути безгазова лапароскопія або вагінальна операція. У випадках, коли потреби в лімфаденектомії немає, оптимальним доступом є вагінальний. Ми отримали досить сприятливі наслідки вагінальної гістеректомії.

Отже, можна зробити такі висновки.

Лапароскопічна гістеректомія є методом вибору в лікуванні I ст. РЕ за умов адекватного передопераційного обстеження й добору пацієнток для даного хірургічного втручання.

Трансвагінальну гістеректомію можна розглядати як метод вибору в лікуванні I ст. РЕ у пацієнток похилого віку з тяжкою супровідною патологією.

У пацієнток, що мають показання для комбінованого лікування, ад'ювантну терапію можна проводити за класичними методиками, починаючи її в максимально ранній термін після лапароскопічних та трансвагінальних операцій, при цьому відзначено добру переносність лікування.

Література

1. Boike G., Lurain J., Burke J. // *Gyn. Oncol.* — 1994. — Vol. 52. — P. 105–111.
2. Querley D., Leblanc E. *Laparoscopic surgery in gynecologic cancer* / In: *Diagnostic and Operative Gynecologic Laparoscopy.* — Mosby, St. Louis, 1995. — P. 277–288.
3. Reich H., De Caprio J., McGlynn F. // *J. Gynecol. Surg.* — 1989, Vol. 5. — P. 213–216.
4. *Відеоендоскопічні операції у хірургії та гінекології* / В.М. Запорожан, В.В. Грубник, В.Ф. Саєнко, М.О. Нечитайло. — К.: Здоров'я, 1999. — 304 с.
5. Барінов В.В. *Мировые стандарты и результаты лечения рака эндометрия* // *Пятая ежегодная Российская онколог. конф.* — М., 2001. — С. 82–83.
6. *Протоколи променевої терапії (Протираковий дослідницький центр Британської Колумбії, Канада)* / За ред. М. Пилипенка, Л. Розенфельда. — Харків, 2000. — С. 32.

В.С. Іванкова, О.С. Бондарук,
Г.М. Шевченко, Т.В. Хруленко,
І.П. Отрощенко, Г.Л. Гореліна
Інститут онкології АМН України (м. Київ)

Використання фторпіримідинів при поєднаній променевої терапії хворих на місцевопоширені форми раку шийки матки

The use of fluore pyrimidines in combined radiation therapy for local cervical cancer

Поєднана променева терапія (ППТ) хворих на місцевопоширені форми раку шийки матки (РШМ) (IIb–III стадія) є не лише пріоритетним, а в більшості випадків єдиним можливим засобом лікування. Незважаючи на певні успіхи, досягнуті в променевому лікуванні РШМ, від 30 до 45 % хворих гинуть протягом найближчих 5 років унаслідок прогресування основного захворювання [1, 2]. Застосування радіомодифікувальних засобів дає змогу значно розширити терапевтичні можливості променевої терапії. Результати рандомізованих досліджень, проведених у п'яти різних клініках, чітко демонструють збільшення 3-річного виживання на 10 % у групах хворих, які отримували хемопроменеву терапію (ХПТ) порівняно з групами, де проводили тільки променеву терапію [3–5]. Серед цитостатичних препаратів з вираженою радіомодифікувальною дією на особливу увагу заслуговують препарати фторпіримідинового ряду.

У відділенні променевої терапії Інституту онкології АМН України проводиться вивчення впливу фторпіримідинів на перебіг та ефективність лікування хворих на інвазивні форми РШМ. Результати проведених нами експериментальних та клінічних досліджень — вивчення лікувального патоморфозу в експерименті та в хворих на РШМ T1–2a–b N0–1 M0, які в передопераційному періоді отримували дистанційну променеву терапію (ДПТ) на фоні 5-фторурацилу (5-FU), безперечно свідчать про посилення деструктивного впливу на пухлини при проведенні ХПТ [6–8].

В останні роки розвиток клінічної фармакології сприяв створенню препаратів із принципово новими механізмами цитостатичної дії. Один із них — кселода (капецитабін, N⁴-пентоксикарбоніл-5¹-дезоксид-5-фторцитидин) — фторпіримідину карбамат, розроблений для селективної генерації 5-FU в тканинах пухлини. До його переваг належать підвищений профіль безпеки та зручне, орієнтоване на хворих, пероральне застосування. Крім того, пероральна терапія капецитабіном імітує пролонговані інфузії 5-FU.

Останнім часом з'явилися публікації про наявність терапевтичного ефекту при монотерапії капецитабі-

ном метастатичних та рецидивних форм РШМ [3].

Нами розроблена методика поєднаної променевої терапії хворих на місцевопоширені форми РШМ із застосуванням радіомодифікувальних доз капецитабіну.

Попередню допроменеву топометричну підготовку здійснювали на рентгенівському симуляторі «Sim View 3000» («Siemens», Німеччина).

Дистанційну променеву терапію проводили на лінійному прискорювачі «Меватрон КД 2» («Siemens») з енергією 6 МеВ. На I етапі лікування опромінювали малий таз у статичному режимі двома зустрічними фігурними полями 14–16 × 16–18 см, разова осередкова доза (РОД) 2 Гр в т. ОАВ, 5 разів на тиждень, сумарно до 30 Гр за 15 фракцій.

На II етапі продовжували дистанційне опромінювання латеральних відділів малого таза чотирма скошеними полями 8 × 16–18 см. Сумарна осередкова доза (СОД) у т. В становила 50–54 Гр, РОД — 2 Гр 4 рази на тиждень за 10–12 фракцій (з урахуванням I етапу лікування); ДПТ поєднували із сесансами брахітерапії на гамма-терапевтичній установці АГАТ-ВУ, РОД — 10 Гр 1 раз на тиждень, СОД — 40–50 Гр у т. А за 4–5 фракцій. Значення ЧДФ від усього курсу ППТ складало в т. А 150–173 од, у т. В — 95–98 од.

Перед лікуванням усім хворим проводили морфологічне дослідження біоптату шийки матки та комплекс загальноприйнятих обстежень, необхідних для стадіювання процесу за системою TNM.

Моніторинг ефективності та токсичності лікування здійснювали за допомогою комплексу обстежень, що передбачав клінічні дослідження (огляд хворої, огляд шийки матки в дзеркалах, бімануальне обстеження), ендоскопічні (цистоскопія, фіброректосигмоскопія) і загальноклінічні дослідження крові та сечі, біохімічні дослідження крові, визначення вмісту в ній глюкози, а також стану системи згортання крові. Здійснювався цитологічний контроль ефективності лікування, динамічний сонографічний контроль, комп'ютерна та магніторезонансна томографія.

Поєднану хемопроменеву терапію отримали 17 хворих на РШМ IIIb стадії Т3b N0–1 M0 віком від 26 до 68 років. У 16 з них морфологічно було визначено плоскоклітинний рак, в 1 — аденокарциному каналу шийки матки. Всі хворі протягом першого етапу лікування отримували капецитабін по 300 мг/м² кожні 12 годин.

Найважливішим критерієм реакції пухлини на цитостатичні впливи (ППТ, ХТ) є її резорбція. Для об'єктивізації ступеня регресії на етапах лікування хворим проводили комплексне ультрасонографічне обстеження — трансабдомінальну і трансвагінальну сонографію, кольорову доплерографію та доплерографію в режимі енергетичного картування. Подібний підхід до визначення ступеня регресії пухлини розцінюють як вірогідний згідно з рекомендаціями

ВООЗ для пальпабельних пухлин.

До головних ехографічних параметрів належать: екстракапсулярна інвазія, об'єм шийки матки, стан цервікального каналу і довколишньої клітковини, можливе поширення процесу на ендометрій, ступінь васкуляризації шийки матки. Обстеження проводили до лікування, після його I етапу та по завершенні курсу ППТ.

Відомо, що темп регресії пухлин під дією циторедуктивних засобів є одним із головних чинників ефективності лікування та прогнозу захворювання.

Токсичність лікування оцінювали за класифікацією RTOG/EORTC, 1995, доповненою критеріями Кооперативної групи дослідників для уточнення переважно ранніх токсичних ефектів за 6-бальною шкалою (від 0 до 5, де 5-й ступінь — смерть пацієнта внаслідок променевих уражень).

Аналіз моніторингових даних виявив, що після I етапу лікування у 6 хворих виявлено регресію пухлини до 30 %, у 2 — до 40 %, у 5 — понад 40 %. Після завершення курсу хемопроменевої терапії у 12 хворих мала місце повна регресія пухлини, у 4 — часткова (з них у 2 — регресія понад 70 %), стабілізація процесу — в 1 пацієнтки.

Вираженість проявів загальної токсичності не перевищувала II ступеня і не приводила до порушення режиму лікування.

Лейкопенію I ступеня токсичності виявлено у 2 хворих, II ступеня — в 1; прояви ентереколіту I ступеня — у 9, II ступеня — у 3.

Цистити спостерігались у 5 хворих, у 13 пацієнток діагностовано катаральний епітеліт — локальну гіперемію ектоцервікса і верхньої третини піхви, катаральний ексудативний — у 3 і півчастий епітеліт — в 1.

Отже, обнадійливі попередні результати свідчать про перспективність застосування радіомодифікувальних доз капецитабіну в поєднаній променевої терапії місцевопоширених форм РШМ.

Використання капецитабіну в ППТ РШМ не призводить до посилення токсичних проявів променевої терапії, що могло б негативно позначитися на якості життя хворих.

Література

1. Крикунова Л.И. // *Практ. онкол.* — 2002. — Т. 3, № 3. — С. 194–199.
2. Мардынский Ю.С., Крикунова Л.И., Киселева М.В., Сидоркина Л.С. // *Рос. онкол. журн.* — 1999. — № 5. — С. 4–7.
3. Ермакова Н.А. // *Практ. онкол.* — 2002. — Т. 3, № 3. — С. 211–219.
4. Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.b. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 1144–1153.
5. Keys H.M., Bundy B.N., Stehman F.B. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 1154–1161.
6. Хруленко Т.В., Шишкіна В.В., Іванкова В.С. та ін. // *УРЖ.* — 2001. — Т. IX, вип. 2. — С. 205–208.
7. Іванкова В.С., Воробйова Л.И., Галахин К.А., Хруленко Т.В. и др. // *Матер. науч.-практ. конф. — Обнинск, 2002.* — С. 82–84.
8. Іванкова В.С., Воробйова Л.И., Медведев В.С. та ін. // *36. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л. Шуплика.* — К., 2002. — Вип. 11, кн. 2. — С. 79–83.

В.С. Іванкова, В.С. Процік,
Т.В. Скоморохова, Л.Т. Хруленко,
Є.В. Коробко, Т.В. Удатова, І.М. Репецька,
Т.Г. Підлубна, Л.Р. Романова
Інститут онкології АМН України (м. Київ)

Оптимізація хеморадіоного лікування злоякісних пухлин порожнини носа та придаткових пазух з використанням лінійного прискорювача електронів «Меватрон KD2»

Optimization of chemoradiotherapy for malignant tumors of the nasal cavity and sinuses with the use of electron linear accelerator «Mevatron KD2»

Лікування хворих на пухлини порожнини носа (ПН) і придаткових пазух (ПП) на сьогодні є дуже складною проблемою.

За даними різних авторів, злоякісні пухлини даної локалізації складають приблизно 0,5 % усіх злоякісних новоутворів і розвиваються практично однаково часто у чоловіків і жінок [1]. Переважна більшість хворих приходять на лікування вже з поширеним процесом [2].

Найчастіше зустрічаються епітеліальні пухлини, серед яких провідне місце посідає плоскоклітинний рак (більше половини хворих). Інші гістологічні види зустрічаються значно рідше. Серед них слід зазначити естезіонейробластому, аденокістозну (циліндрому) і мукоепідермоїдну карциному [2].

За даними літератури, сьогодні не існує єдиного підходу до лікування: не визначено ні методу хірургічного втручання, ні часу проведення променевої терапії (ПТ). Одні клініцисти вважають, що ПТ варто проводити до операції, інші — у післяопераційному періоді [3].

Метою роботи стала оптимізація променевої терапії хворих із пухлинами ПН і ПП у комплексному лікуванні з використанням лінійного прискорювача «Меватрон КД 2» (6 МеВ).

З липня 2001 по квітень 2003 року на базі Інституту онкології АМНУ у відділенні дистанційної променевої терапії проліковано 29 хворих зі злоякісними пухлинами ПН та ПП: променева терапія — 1 пацієнт; ПТ + поліхемотерапія (ПХТ) — 24; хірургічне лікування + ПТ і ПХТ — 4.

У досліджуваних нами хворих перебіг захворювання на ранніх стадіях не мав особливих симптомів. Згодом (через кілька місяців від початку захворювання) з'являлось порушення носового дихання, як правило, одностороннє, припухлість обличчя, гнійні виділення з носа і болі, що і служило причиною звертання хворого за медичною допомогою. Необхідно зазначити відносно рідке регіонарне метастазування раку даної локалізації. Залежно від топографо-анатомічних даних поширеності патологічного процесу хворих було розподілено на 2 групи: 1-шу — пацієнти з ранніми (I – II) стадіями захворювання та 2-гу — з пізніми (III–IV) стадіями. Розподіл хворих наведено в таблиці.

Діагностика злоякісних пухлин ПН і ПП найчастіше становить великі труднощі, особливо на ранніх стадіях розвитку новоутвору. На більш пізніх стадіях велике значення для встановлення діагнозу мали анамнез захворювання, огляд і пальпація, рино- і фарингоскопія, пальцеве дослідження носоглотки. При проведенні рентгенологічного дослідження наявність затемнення порожнини носа або придаткової пазухи не мала великого діагностичного значення, бо цей симптом не є специфічним, на відміну від руйнування кістки. Деякі автори надають великого значення цитологічному методу дослідження, інші не поділяють думку про його діагностичну цінність [4]. Звичайно діагностичні утруднення остаточно усуваються при операції.

В наших дослідженнях у 4 хворих діагноз був підтверджений морфологічно.

В інших 25 випадках злоякісні пухлини ПН і ПП діагностували на підставі клініко-рентгенологічного обстеження (за даними анамнезу, огляду, КТ, МРТ).

У процесі підготовки до променевої терапії хворим були проведені: топографічна підготовка на комп'ютерному томографі «Somatom CR» фірми «Siemens» (Німеччина); планування полів опромінювання на тривимірній планувальній системі «Theraplan Plus» з урахуванням індивідуальних особливостей анатомії пацієнта і підбором формуючих пристроїв — клиноподібних фільтрів, що вирівнюють, та захисних блоків (проводилося всім 29 хворим); розмічання на симуляторі «SimView 3000» («Siemens») з використанням фіксуючих пристроїв для опромінювання голови і 3 лазерних центраторів.

Променеву терапію проводили на лінійному прискорювачі електронів (ЛПЕ) «Mevatron KD2» —

Розподіл хворих за нозологічними формами та методами лікування

Локалізація пухлини	Стадія захворювання	Метод лікування			Разом
		ПТ	ПТ + ПХТ	ХЛ + ПТ + ПХТ	
Порожнина носа	I – II		1	1	2
	III – IV		3		3
Гайморові пазухи	I – II		4	2	6
	III – IV		14	1	15
Гратчаста кістка	I – II	1	2		3
Разом		1	24	4	29

6 MeV («Siemens»). Вибір обсягу опромінювання, разових осередкових доз (РОД) і сумарних осередкових доз (СОД) варіював залежно від групи пацієнтів. Хворих укладали у положенні на спині з використанням фіксуючих пристроїв для опромінювання голови і лазерних центраторів.

Лікування проводили в два етапи з перервою між ними 3 тижні.

Хворим 1-ї групи ПТ проводили з 2–3 полів при РОД 2 Гр (на перших сеансах 0,5; 1,0; 1,5 Гр) до СОД 40 Гр — на 1-му етапі. До обсягу поля опромінювання включали новоутвори та здорові тканини на 2–3 см від визначених меж пухлини за даними КТ-дослідження. На 2-му етапі поле зменшували на 1–2 см від меж пухлини і СОД доводили до 60 Гр. Хворим 2-ї групи ПТ проводили з 2–3 полів при РОД 2 Гр (на перших сеансах РОД складала 0,5; 1,0; 1,5 Гр) до СОД 30 Гр із наступним зменшенням розмірів полів, але в межах здорових тканин до СОД 60 Гр.

Для зменшення реакції в його порожнині хворих опромінювали з відкритим ротом [5]. Крім цього, у процесі лікування проводили профілактику порушень водно-електролітного балансу, метаболізму, гемодинамики головного мозку під прикриттям дексаметазону або дексону, а також соматичних ускладнень.

Контрольне обстеження хворих проводили не рідше, як через 4–6 тижнів після закінчення променевої терапії.

У ході комбінованого лікування хворим зі злоякісними пухлинами ПН і ПП проводили поліхемотерапію — як неоад'ювантну, так і паліативну. Залежно від патогістологічної характеристики та поширеності процесу її виконували за такими схемами [6]:

1. Цисплатин — 100 мг/м² (або карбоплатин — 300 мг/м²) внутрівнено в 1-й день;

5-фторурацил — 1000 мг/м² внутрівнено з 1-го по 4-й дні;

Повторні курси через 3–4 тижні.

2. Циклофосфан — 400 мг/м² внутрівнено в 1-й день;

адриаміцин — 40 мг/м² внутрівнено в 1-й день;

цисплатин — 40 мг/м² внутрівнено в 1-й день.

Повторні курси через 3–4 тижні.

3. Адриаміцин — 20 мг/м² внутрівнено з 1-го по 3-й дні;

блеоміцин — 10 мг/м² внутрівнено з 1-го по 4-й дні;

цисплатин — 20 мг/м² внутрівнено з 1-го по 4-й дні.

Повторні курси проводили через 3–4 тижні.

В результаті проведення ПТ у більшості хворих зі злоякісними пухлинами ПН і ПП вдалося досягти регресії пухлини й істотного поліпшення якості життя. Позитивна клінічна динаміка спостерігалася у 21, тобто 72,4 % пацієнтів. Менш виражений ефект від проведеного лікування відзначено у 8 (27,6 %). Аналізуючи отримані результати, слід зазначити, що повну регресію пухлини виявлено в 2 (6,9 %) пацієнтів, часткову — в 19 (65,5 %), стабілізацію процесу — у 6 (20,7 %), прогресування процесу — у 2 (6,9 %).

Так, у результаті проведеного лікування у 19 (65,5 %) пацієнтів мали місце такі реакції: риніт — у 4 (21 %) осіб; кон'юнктивіт — у 4 (21 %); стоматит — у 9 (47,4 %); алопеція — у 2 (10,5 %).

Отже, методика хемопроменевої терапії хворих із злоякісними пухлинами ПН та ПП з використанням лінійного прискорювача електронів «Меватрон КД2», що включає більш досконалу топографічну підготовку пацієнтів, точний розрахунок і підведення дози до осередку, використання методики розщепленого курсу, а також застосування спеціальних блоків, клиноподібних фільтрів і фіксуючих пристроїв для укладання пацієнта, значно зменшує променеві реакції, а також, безперечно, впливає на ефективність як комбінованого, так і самостійного лікування хворих. Для розробки індивідуальних, оптимізованих методів планування і лікування хворих із пухлинами ПН і ПП проведено дослідження необхідно продовжити.

Література

1. Лучевая терапия в лечении рака: *Практ. рук-во // Пер. с англ. (Radiotherapy in Cancer Management: a practical manual. — Cambridge: University Press, 1977).* — М.: Медицина (ВОЗ), 2000. — 338 с.
2. А.И. Пачес // *Опухоли головы и шеи.* — М.: Медицина. — 2000. — С.297–320.
3. Федяев И.М., Байриков И.М., Белова Л.П., Шувалова Т.В. // *Злокачественные опухоли челюстно-лицевой области.* — М.: Медицина, 2000. — С.119–139.
4. Ольшанский В.О., Габибов Г.А., Сдвижков А.М. и др. // *Комбинированные и краниофациальные резекции при злокачественных опухолях верхней челюсти: Метод. рекомендации.* — М., 1991. — 43 с.
5. Козлова А.В., Калина В.О., Гамбург Б.Л. // *Опухоли ЛОР-органов.* — М., 1979.
6. *Противоопухолевая химиотерапия / Под ред. Н.И. Перепечкиной.* — М.: Медицина, 1986. — С.37–44.

В.С. Іванкова, І.Ю. Лялька,
Л.Т. Хруленко, А.Ю. Чорнай
Інститут онкології АМН України (м. Київ)

Хемопроменева терапія кологоректального раку Chemoradiotherapy for colorectal cancer

Протягом останнього десятиріччя як за кордоном, так і в нашій країні спостерігається значне зростання захворюваності на колоректальний рак (КР). Серед усіх онкозахворювань він посідає четверте місце і друге — серед пухлин шлунково-кишкового тракту.

За смертністю КР посідає друге місце серед усіх злоякісних новоутворів. Після встановлення діагнозу протягом 1 року помирає 36,8 % хворих [1].

На сьогодні основними методами лікування пухлини даної локалізації є хірургічне та комбіноване. При процесі в нижньоампулярному відділі прямої кишки у випадках, коли оперативне втручання неможливе чи недоцільне внаслідок поширеності пухлини, наявності супутньої патології або в разі відмови хворих від екстирпації прямої кишки за методом Кеню, хемопроменевою терапією можна розглядати як альтернативний засіб лікування. Зважаючи на відносну радіорезистентність злоякісних новоутворів пря-

мої кишки, для досягнення більшого терапевтичного ефекту у відділенні променевої терапії Інституту онкології (ІО) АМН України розроблено методику поєднаної променевої терапії (ППТ) на фоні 5-фторурацилу (5-ФУ) [2]. Отримані попередні обнадійливі результати спонукали нас до подальшого вдосконалення методики ППТ із залученням таких хеморадіомодифікувальних агентів, як 5-ФУ та цисплатина (ЦП). Протягом останніх 40 років 5-ФУ є незмінним стандартом у лікуванні КР. Синхронізуючий ефект цього препарату достатньо добре вивчений.

Дослідження препаратів платини визначило різнобічність механізмів дії ЦП.

Після гістологічної верифікації діагнозу всім хворим проводили комплексне обстеження з метою стадіювання захворювання за системою TNM та визначення індивідуальних ознак пухлинного процесу (клінічні дослідження — огляд хворого, пальцеве обстеження прямої кишки; ревізія органів грудної порожнини, ультрасонографія органів черевної порожнини та органів малого таза, дослідження лімфовузлів малого таза, іригоскопія, фіброколоноскопія, при необхідності — комп'ютерна томографія).

Допроменеву топометричну підготовку хворих здійснювали на рентгенологічному симуляторі «Sim View 3000» («Siemens», Німеччина).

Клініко-дозиметричне планування передбачало оптимальний розподіл енергії опромінювання, необхідної для досягнення канцерцидного ефекту в клінічній мішені, з урахуванням толерантності довколишніх неушкоджених органів та тканин. Мішень опромінювання була репрезентована первинним осередком, клітковиною — параректальною та малого таза, здухвинними і паховими лімфовузлами.

Поєднану променеву терапію здійснювали поетапно. На першому етапі проводили дистанційне опромінювання малого таза на лінійному прискорювачі МЕВАТРОН з енергією випромінювання 6 MeV у статичному режимі двома протилежними фігурними полями, які визначали залежно від індивідуальних ознак пухлинного процесу. Лікування проводили разовою осередковою дозою (РОД) 2,0 Гр 5 разів на тиждень до сумарної осередкової дози (СОД) 30 Гр за 15 фракцій. Перший етап променевої терапії проводили на фоні 5-ФУ та ЦП в радіомодифікувальних дозах. Щоденні внутрішні інфузії 5-ФУ дозою 250 мг/м² поєднували з інфузіями ЦП в дозі 30 мг/м², один раз на 5 діб.

Другий етап дистанційної променевої терапії реалізували на апараті РОКУС у рухомому режимі за методикою секторного маятникового коливання з кутами коливання 240° — у положенні хворого лежачи на животі, з боку крижів, відстань джерело — пухлина (ВДП) становила 75 см, розміри полів 6—7 × 12—16 см, РОД складала 2—2,5 Гр 5 разів на тиждень до СОД 50—55 Гр з урахуванням доз, отриманих на першому етапі радіаційної дії.

Контактну променеву терапію проводили на третьому етапі лікування на апараті АГАТ-ВУ в діапа-

зоні середньої потужності РОД 3 Гр на глибині 0,5 см від поверхні слизової оболонки кишки двічі на тиждень до СОД 24 Гр. Перед кожним сеансом брахітерапії робили внутрішню інфузію 5-ФУ дозою 250—300 мг/м².

Протягом лікування хворим проводили комплекс профілактичних заходів з метою запобігти проявам токсичності з боку шлунково-кишкового тракту. Для профілактики променевих ректитів у пряму кишку вводили відвари трав та жирові суміші, збагачені ретинол-ацетатом.

Поєднану променеву терапію на фоні 5-ФУ і ЦП отримали 14 хворих на рак нижньоампулярного відділу прямої кишки II—III стадії (T2—3 N0—1 M0) віком 45—77 років. За гістотипом вони розподілилися таким чином: у 12 осіб встановлено аденогенний, у 2 — епідермоїдний рак прямої кишки (РПК); заlezно від поширеності процесу хворі були розподілені так: T2 N0 M0 — 8 пацієнтів; T3 N0 M0 — 5; T3 N1 M0 — 1.

Ефективність і токсичність лікування хворих на КР оцінювали за допомогою комплексу обстежень: ректороманоскопії, пальцевого обстеження прямої кишки, загальноклінічних і біохімічних досліджень крові та сечі. Моніторингове дослідження проводили до лікування та в його процесі. Ефективність ППТ оцінювали після вщухання явищ променевого ректиту (через 3—4 тижні після завершення лікування). Аналіз безпосередніх результатів хемопроменевої терапії виявив часткову регресію пухлини у 8 хворих (57 %); повну регресію — у 5 (35,7 %); стабілізацію процесу — в 1.

Усі хворі задовільно перенесли хемопроменеву терапію. Токсичність лікування оцінювали за класифікацією RTOG/EORC (1995), доповненою критеріями Кооперативної групи дослідників для уточнення переважно ранніх токсичних ефектів за шеститабельною шкалою (від 0 до V, де V ступінь — смерть пацієнта внаслідок променевих уражень). Вираженість проявів загальної токсичності не перевищувала II ступеня й не призводила до порушення режиму лікування.

Лейкопенію I ст. токсичності діагностовано у 3 хворих, II ст. — у 1. Прояви ентероколіту I ст. токсичності зафіксовано в 2 хворих, катаральні ректити у вигляді локальної гіперемії та набряку слизової оболонки кишки — у 10.

Таким чином, розроблену хемопроменеву терапію КР хворі переносили задовільно. Токсичність лікування істотно не перевищувала такої при стандартній методиці й тим самим не погіршувала якість життя хворих. Проведені попередні дослідження свідчать про перспективність застосування цієї методики у клінічній практиці.

Література

1. Федоренко З.П., Гулак Л.О. та ін. Рак в Україні 2000—2001 рр. — К., 2002. — С. 73.
2. Лялька І.Ю., Хруленко Л.Т., Гореліна Г.Л., Отрошенко І.Ю. // УРЖ. — 2001. — Т. IX, вип. 2. — С. 178—179.

В.П. Івчук, М.В. Живецька, Т.М. Валевахіна
Київська медична академія післядипломної
освіти ім. П.Л. Шупика,
Київська міська онкологічна лікарня

Променева терапія раку слизової оболонки ротової порожнини Radiation therapy in cancer of the oral mucosa

Захворюваність на злоякісні пухлини ротової порожнини складає 13,86 на 100 тис. населення. Але рак цієї локалізації посідає особливе місце в зв'язку з винятковими стражданнями пацієнтів і надзвичайними труднощами їх лікування, що зумовлено, в свою чергу, особливо складною анатомічною будовою щелепно-лицьової ділянки. Тому оперативні втручання при цій патології часто спричиняють каліцтва, а променева терапія (ПТ) у значній кількості випадків пов'язана з ускладненнями. Внаслідок цього навіть при ранньому ураженні пухлиною хворі здебільшого утримуються від своєчасного звернення за лікуванням. Це призводить до занедбаності процесу, і спеціальним лікуванням охоплюється лише 75 % первинних хворих, а смертність до 1 року становить понад 49 % [1]. Дані свідчать про низькій рівень спеціалізованої допомоги такому контингенту пацієнтів.

Складність ПТ полягає в тому, що пухлини ротової порожнини є радіорезистентними і перевищують толерантність навколишніх нормальних тканин. Підведення канцерцидних доз до пухлини спричиняє променеві uszkodження та ускладнення.

Підвести високу дозу опромінення в зону клінічно-го та субклінічного пухлинного росту максимально щадно для навколишніх нормальних тканин можливо лише із застосуванням поєднаної променевої терапії (ППТ).

Планування ПТ проведено у 87 хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини (РРП) II–IVa ст. віком 44–79 років. Середній вік становив $56,4 \pm 8,6$ року. Серед пацієнтів було 77 чоловіків і 10 жінок. За поширеністю процесу розподіл був таким: T2 N0 M0 — 41 пацієнт, T2 N1 M0 — 16, T2–3 N1 M0 — 21, T2–3 N2 M0 — 9 пацієнтів. Пухлиною були уражені: слизова оболонка дна ротової порожнини — у 40, язик — 32, ретромолярна ділянка — 6, альвеолярні відростки верхньої та нижньої щелеп — 5, слизова оболонка щоки — 4 пацієнтів.

У всіх хворих діагноз був морфологічно верифікованим. Гістологічні типи пухлин були такими: плоскоклітинний рак — 85 пацієнтів, із них рак з орого-

вінням — у 29, без ороговіння — у 7 випадках. У 2 осіб було виявлено недиференційований рак.

При плануванні ППТ враховували локалізацію, розмір пухлини, особливості шляхів її метастазування, характер пухлинного росту (екзофітний, ендофітний, змішаний), гістологічну структуру, стан регіонарного лімфовідтоку (наявність чи відсутність регіонарних метастазів).

Дозиметричне планування здійснювали з урахуванням особливостей просторового розподілу дози від дистанційної променевої терапії (ДПТ) та аплікаційної контактної променевої терапії (КПТ). Розраховували оптимальну дозу на первинний пухлинний осередок, навколишні нормальні тканини, шкіру.

Дистанційну ПТ пухлин язика, слизової дна ротової порожнини, альвеолярного відростка нижньої щелепи здійснювали з 2 зустрічних бокових фігурних полів разом із лімфовузлами верхньої половини шиї (нижня межа — на рівні верхнього краю щитоподібного хряща). Розмір поля визначали за розміром первинної пухлини, відступаючи від її країв по 2 см. Тканини, що не мали відношення до пухлинного росту чи шляхів метастазування, екранували блоками, формуючи таким чином єдине фігурне дозне поле із зоною метастазування і зменшуючи, разом із тим, об'єми опромінення [1, 2].

Пухлини альвеолярного відростка верхньої щелепи та слизової щоки опромінювали також із 2 зустрічних бічних полів, але окремо від лімфатичних вузлів і верхньої половини шиї. При наявності показань лімфовузла нижньої половини шиї піддавали променевому впливу з переднього шийного поля з екрануванням критичних органів. Разова осередкова доза (РОД) у первинній пухлині при ДПТ складає 2 Гр, сумарна осередкова доза (СОД) — 40–55 Гр (66–88 од. ЧДФ). Якщо при таких поглинутих дозах метастатичні лімфовузли шиї не повністю резорбувалися, їх опромінювали локально до СОД 15–20 Гр; таким чином, СОД на метастатичні лімфовузли складала 65–70 Гр (88–106 од. ЧДФ). При профілактичному опромінюванні лімфовузлів шиї СОД становить 40–45 Гр (65–73 од. ЧДФ).

Після зменшення інтенсивності променевих реакцій проводили КПТ на апараті АГАТ-ВУ за допомогою стандартних плоских одно-, дво-, чи триканальних або сферичних одно- чи двоканальних аплікаторів (стоматостатів). Форму й розмір аплікатора добирали індивідуально кожному хворому залежно від локалізації пухлини та її розміру [2]. Дозне поле опромінювання

Променеві реакції та uszkodження при радіотерапії хворих на РРП

Група хворих за методом лікування	Кількість хворих	СОД на первинну пухлину, Гр	Променеві реакції та uszkodження, абс./%				
			1	2	3	4	5
ДПТ	66	70–75 (80)	66/100	66/100	66/100	19/28,8*	29/43,9
ППТ	21	70–85	21/100	21/100	16/76,1	3/14,2	4/19

Примітка. 1 — ксеростомія, 2 — катаральний епітеліт, 3 — зливний епітеліт, 4 — десквамативно-ерозійний епітеліт, 5 — індуративний набряк та фіброз жирової клітковини.

розраховували таким чином, щоб на відстані 1 см від візуального краю пухлини була 90 %-ва ізодоза.

Внутріпорожнинні аплікації проводили 2 рази на тиждень з разовою дозою (РД) на глибину залягання пухлини (3–5 мм від поверхні слизової оболонки), яка становила 5–3,5 Гр, СОД підводили з урахуванням ступеня регресії пухлини та вираженості променевих реакцій. Поглинута доза від КППТ становить 25–30 Гр (59–70 од. ЧДФ), СОД від двох компонентів у первинному пухлинному осередку — 70–85 Гр (125–140 од. ЧДФ).

З 87 хворих дистанційним методом проліковано 66. Поєднану ПТ отримав 21 хворий, ДПТ проводили тим особам, яким унаслідок локалізації пухлини технічно було неможливо підвести аплікатор або якщо за розміром пухлини аплікаційне об'ємне підведення дози було недостатнім.

Спостереження за хворими під час лікування показало, що радіотерапія в усіх пацієнтів супроводжувалася променевими реакціями та ушкодженнями (таблиця). Зазначимо, що в осіб, які лікувалися тільки ДПТ, СОД на пухлину становила 70–75 Гр, і лише в окремих хворих було можливим підвести СОД до 80 Гр.

Підведення високих доз до осередку тільки дистанційним методом лімітувалося поширеними променевими реакціями.

У пацієнтів, яким проводили ППТ, СОД від двох компонентів становила 70–85 Гр. Але в цих хворих променеві реакції були переважно локальними, а ступінь їх вираженості — меншим.

Сухість у роті, помірні болі, зниження смакових відчуттів спостерігалися практично в усіх хворих. Після закінчення радіотерапії ці функції в різні терміни відновлювалися. Нормалізація слиновиділення через 3–4 тижні відзначалася в осіб, лікованих ППТ, а у хворих, лікованих ДПТ — через 4–5, іноді 6 тижнів. Відновлення смакових відчуттів тривало 5–6 і 6–8 тижнів відповідно.

Катаральний епітеліт спостерігався також у всіх пацієнтів обстежуваних груп після поглинутої дози 32–36 Гр. У 16 (76,1 %) осіб, які лікувалися ППТ, він трансформувався у зливний радіоепітеліт при підведенні дози 60–65 Гр. У 2 хворих цієї групи катаральні зміни купірували медикаментозними засобами, а в 3 (14,2 %) зливний епітеліт трансформувався в десквамативно-ерозивний на обмеженій ділянці.

У всіх осіб, яких лікували ДПТ, зливний епітеліт відзначено при поглинутій дозі 65 Гр. При підведенні дози, яка перевищувала 65 Гр, у 19 (28,8 %) пацієнтів цієї групи розвинулися десквамативно-ерозійні зміни слизової оболонки, що супроводжувалися різкими болями, порушенням травлення, загальним погіршенням самопочуття. Цим пацієнтам проводили інтенсивне супровідне лікування.

Через 4–6 місяців після завершення радіотерапії

в частини хворих було зафіксовано наявність індуративного набряку та фіброзу підшкірно-жирової клітковини підборідно-підщелепної ділянки. Індуративний набряк спостерігали в 4 пацієнтів із 21, які лікувалися ППТ. А в лікованих ДПТ індуративний набряк і фіброз відзначено у 29 (43,9 %) пацієнтів.

Таким чином, на підставі наведених даних можна зауважити, що в хворих, яким проводилося лікування ППТ, променеві ушкодження розвивалися рідше в 2 рази, а ступінь їх вираженості був меншим.

Зазначимо також, що метод радіотерапії мав вплив на безпосередні та найближчі результати лікування.

Ефективність лікування визначали за такими критеріями, як повна регресія пухлини (100 %), часткова (> 50 %), стабілізація (< 50 %), прогресування пухлинного процесу, кількість осіб, що померли в термін до 1 року після закінчення радіотерапії.

На підставі цих критеріїв відзначимо, що в пацієнтів, яких лікували ДПТ, повна регресія пухлини через 3 місяці після закінчення радіотерапії зафіксована в 16 (24,2 %) осіб. Часткова регресія та стабілізація процесу терміном до 1 року відзначена в 37 (56 %) хворих. Прогресування пухлинного росту мало місце в 13 (19,7 %) випадків. Померли в різні терміни до 1 року 27 (65,8 %) хворих. Зазначимо, що більшість із них померли протягом перших 6 місяців спостереження внаслідок прогресування пухлини. Такі дані узгоджуються з наведеними в літературі [4].

У пацієнтів, яким проводили ППТ, повна регресія пухлини протягом 3 місяців після закінчення радіотерапії мала місце в 9 (42,3 %) осіб. Часткова регресія і стабілізація процесу відзначена в 10 (47,6 %), а прогресування пухлинного процесу через 6–8 місяців — у 2 (9,5 %) випадках. Ці 2 пацієнти померли в термін до 1 року. Таким чином, підведення вищої дози ППТ збільшує в цій групі кількість повних резорбцій пухлини. За рахунок цього зменшується кількість хворих із неповною і частковою регресією, що підтверджує більшу ефективність ППТ порівняно з ДПТ.

Відсотки померлих в термін 1–3 роки майже однакові в обстежуваних групах. Виживання хворих до 3 років у групі пацієнтів, лікованих ППТ, вище на 14,5 % порівняно з хворими, яких лікували ДПТ.

Отже, при ППТ пухлин слизової оболонки ротової порожнини порівняно з ДПТ поліпшуються безпосередні й найближчі результати лікування; променеві ушкодження при ППТ зустрічаються рідше, а перебіг їх більш сприятливий порівняно з такими при застосуванні ДПТ.

Література

1. Рак в Україні, 1998. Бюлетень Національного канцерреєстру України. — К., 2000. — 105 с.
2. Замятин О.А., Миндлин Г.М., Сушихина М.А. Планирование дистанционной лучевой терапии у больных со злокачественными опухолями слизистой полости рта: Метод. рекомендації. — М., 1986. — 24 с.

О.В. Кайряк, Н.Ю. Лісовська
Донецький обласний протипухлинний центр

Практичне значення моніторингу кісткового метастазування в тесті пригнічення адгезії лейкоцитів у хворих на рак грудної залози **Practical significance of bone metastases monitoring in leucocyte inhibition test in patients with breast cancer**

Нині для моніторингу перебігу пухлинного процесу і з метою контролю за ефективністю лікування використовують рівень кількості онкомаркерів у сироватці крові хворих. Відомо, що онкогенна трансформація асоціюється зі зміненнями глікопротеїнових рецепторів поверхневих мембран клітин, одним із проявів яких може бути неповний синтез вуглеводних ланцюгів, а утворені внаслідок цього вуглеводні антигени можуть розглядатись як пухлиноасоційовані — тканинноспецифічні маркери, які продукує пухлина [1]. Водночас у системі організм — пухлина існує й інша ланка — організм, який реагує на існування пухлини зміненням стану систем (імунної, нейроендокринної), що регулюють тканинний гомеостаз [2, 5]. Тому, крім вивчення сироваткових пухлинних маркерів, резонним є вивчення показників імунної системи, які характеризують відповідь організму на пухлинний ріст. До того ж, у випадках, коли у хворої є метастази в кілька віддалених органів, підвищений рівень онкомаркера не дозволяє оцінити органоспецифічну активність кожного з існуючих уражень і на підставі цього індивідуалізувати послідовність застосування променевих і хемотерапевтичних методів лікування.

Для оцінки пухлиноасоційованого імунітету в хворих на солідні пухлини нами використано тест пригнічення адгезії лейкоцитів (LAI-тест), оскільки детекція мультиклональної мозаїки антигенного спектра пухлини більш інформативна, ніж визначення окремо взятого пухлинного маркера [4]. На основі цього методу ми розробили спосіб ранньої діагностики органоспецифічних метастазів злоякісних пухлин людини (патент України № 17815 А від 31.10.1997, бюл. № 5) [5]. З метою уніфікації виконання даного тесту було розроблено й запатентовано мікромодифікацію методу (патент України № 28837 А від 16.10.2000, бюл. 5–11), яка дозволяє підвищити точність [6].

Напруження імунної відповіді в LAI-тесті вивчено у 177 хворих на рак грудної залози (РГЗ) T1–4 N0–3 M0–1 з наявними віддаленими метастазами, в тому числі з метастазами: у кістки 51 пацієнтка (28,81 %); легені — 71 (40,11 %), лімфатичні вузли — 21 (11,86 %); печінку — 18 (10,17 %); яєчники — 16 (9,05 %). Аналізували величину індексів афінності в тесті до антигенів метастатичних пухлин і частоту зустрічальності різних варіантів індексу афінності. У 51 хворої з метастазами у кістки проаналізовано динаміку показників у тесті протягом проведення променевої та хемотерапії.

Діагностична чутливість LAI-тесту (його здатність давати позитивний результат у пацієнта) у хворих на РГЗ з віддаленими метастазами склала 89,83 %; діагностична специфічність (його здатність давати негативний результат у здорових) у групі здорових донорів — 90 %. Діагностична ефективність тесту (здатність правильно розділяти хворих і здорових) досягла 91,54 %, а прогностичність позитивного результату — 95,91 %.

Залежно від локалізації віддалених метастазів величина діагностичної чутливості тесту була такою: у хворих з метастазами в кістки — 92,16 %, легені — 88,73 %, печінку — 94,44 %, яєчники — 93,75 %, лімфатичні вузли — 80,95 %. Слід зазначити, що мінімальна величина діагностичної чутливості при тестуванні на наявність метастазів у нерегіонарні лімфатичні вузли становить 80,95 %, а максимальна — при тестуванні на наявність метастазів у печінку — 94,44 %. Проте в цілому при всіх локалізаціях метастазів у хворих на РГЗ діагностична чутливість тесту є досить високою й вірогідно не відрізняється.

Аналіз величини індексу афінності у хворих на РГЗ з віддаленими метастазами продемонстрував картину нормального розподілу.

Величина індексу афінності, який зустрічається найчастіше, знаходиться в межах 5–50 %, медіана його значення — 25 %. Негативні варіанти значень цього індексу до кісткового антигену виявлено в 4 хворих, обстежених безпосередньо після курсу променевої терапії (ПТ) на метастатичний осередок у кістковій тканині.

У 29 (56,86 %) з 51 обстеженої з метастазами у кістки аналіз лейкоцитів у LAI-тесті вперше проведено після ПТ. У 22 хворих (43,14 %) при обстеженні в тесті зареєстровано афінитет до кісткового антигену до клінічної маніфестації кісткових метастазів. Серед них у 2 хворих зареєстровано підвищений індекс афінності до кісткового антигену під час проведення їм ад'ювантної хемотерапії, у 12 — протягом спостереження після завершення комбінованого лікування й у 8, які одержували хемотерапію з приводу метастатичного раку з локалізацією метастазів у легенях, печінці й лімфатичних вузлах.

У групі хворих (22 пацієнтки) із передклінічною діагностикою кісткових метастазів середній час до клінічної маніфестації та візуалізації склав 3,1 міс. Середня величина індексу афінності до кісткового антигену на етапі передклінічної діагностики становила 67,01 % (мінімальна — 3 %, максимальна — 144 %). Реєстрація підвищеного афінитету до кісткового антигену в хворих на РГЗ в ході спостереження чи ад'ювантної хемотерапії була об'єктивним критерієм для призначення або продовження спеціального лікування (хемогормонотерапія, призначення бісфосфонатів).

При аналізі показників у LAI-тесті в динаміці при проведенні комбінованого лікування хворим на РГЗ із кістковими метастазами одержані такі дані (таблиця).

Частота позитивних реакцій з метастатичними антигенами в хворих на РГЗ в процесі комбінованого лікування

Період спостереження в LAI-тесті	Кількість спостережень (n)	Частота позитивних реакцій з кістковим антигеном, %	Кількість спостережень (n)	Частота позитивних реакцій з антигенами метастатичних пухлин, %
До проведення променевої терапії	22	93,33 ± 6,44 *	47	72,34 ± 6,52 *
Через 1 місяць після курсу променевої терапії	20	** 5,0 ± 4,87 *		** 24,0 ± 5,65 *
В момент реєстрації відновлення позитивної реакції до кісткового антигену		** 100	68	** 52,94 ± 6,05

Примітка. *, ** — різниця між показниками в групі вірогідна ($p < 0,01$).

До проведення ПТ у 93,33 % хворих реакція в тесті з кістковим антигеном була позитивною, що стало показанням для призначення їм обстеження кісткової системи методом сцинтиграфії. Крім появи підвищеного афінитету лейкоцитів до кісткового антигену, також спостерігалась висока частота позитивних реакцій до інших метастатичних антигенів (72,34 %). Через місяць по закінченні ПТ на метастатичний осередок у кістковій тканині в 95 % хворих афінитет до кісткового антигену в тесті був відсутнім (відзначено лише в 1 хворій — 5 %). Цікавим є те, що проведення ПТ на кістки призвело до вірогідного зниження частоти позитивних реакцій в тесті до інших метастатичних антигенів (від 72,34 до 24 %), що узгоджується з даними літератури про вплив активної профілактики кісткового метастазування бісфосфонатами у хворих на РГЗ в процесі ад'ювантної терапії на зниження частоти органних метастазів та виявлення в пунктах кісткового мозку онкохворих маркерів, характерних для епітеліальних тканин, що також свідчить про втягнення кісткового мозку в процес пухлинного прогресування [7].

В середньому через 17,34 тижня (в абсолютних значеннях від 4,75 до 36 тижнів) після проведення променевої і хемотерапії при тестуванні лейкоцитів периферичної крові в усіх обстежених відновлюється позитивна реакція до кісткового антигену в LAI-тесті. В цей період відзначено також вірогідне зростання афінитету лейкоцитів до інших метастатичних антигенів (від 24 до 52,94 %).

Клінічний приклад. Хвора О., 1938 року народження, історія хвороби № 1936. Первинне комбіноване лікування, яке включає радикальну мастектомію у поєднанні з до- і післяопераційною променевою терапією і 3 курси ад'ювантної поліхемотерапії, хвора одержала у Донецькому протипухлинному центрі в 2000 р. Гістологічний висновок — інфільтруюча карцинома II ступеня злоякісності з метастазами у лімфатичні вузли II і III рівнів. При плановому обстеженні у LAI-тесті 15.06.2001 р., через рік після завершення комбінованого лікування, при відсутності у хворої скарг зареєстрований високий рівень індексу афінності до кісткового антигену (44 %). Це стало приводом для обстеження кісткової системи пацієнтки

радіоізотопним методом. При остеосцинтиграфії 20.07.2001 р. виявлено остеолітичний осередок зони правого плечового суглоба. З 27.07. по 10.08.2001 р. хворій проведено курс ПТ на виявлений метастатичний осередок з сумарною осередковою дозою 24 Гр. У LAI-тесті після ПТ (27.11.2001 р.) афінитет лейкоцитів до кісткового антигену не зареєстрований: індекс афінності склав 1 %; 21.12.2001 р. хвору повторно обстежено в тесті й відзначено зростання величини індексу афінності до кісткового антигену (33 %), який стійко утримувався протягом двох місяців, що стало приводом для призначення терапії бісфосфонатами (бонефосом). У подальшому спостерігалось зниження рівня афінності до кісткового антигену, й під час обстеження 27.01.2003 р. його величина становила 30 %. При контрольній сцинтиграфії 28.01.2003 відзначено нормальну сцинтиграфічну картину кісткової системи.

Таким чином, на підставі результатів проведеного дослідження можна зазначити, що дані, одержані при обстеженні хворих на РГЗ в LAI-тесті, свідчать про те, що імунна система активно втягнута в процес пухлинного прогресування, оскільки дані тесту значно випереджають клінічну маніфестацію метастазів.

Використаний метод моніторингу хворих, зважаючи на високу інформативність, необхідно широко використовувати для клінічного спостереження за хворими з поширеним пухлинним процесом.

Показники, отримані при обстеженні хворих на РГЗ в LAI-тесті, можуть стати об'єктивним критерієм для призначення спеціальної протипухлинної терапії.

Література

1. Глузман Д.Ф., Бовин Н.В., Абраменко И.В., Склярєнко Л.М. // *Експерим. онкол.* — 1992. — Т. 14, № 2. — С. 13–22.
2. Кавецкий Р.Е. *Реактивность организма и опухолевый рост.* — К.: Наук. думка, 1981. — 429 с.
3. Husband A. // *Immunol. and Cell Biol.* — 1995. — Vol. 73, № 4. — P. 377–382.
4. Кайряк О.В., Лисовская Н.Ю. // *Архив клин. и эксперим. мед.* — 2000. — Т. 9, № 4. — С. 543–546.
5. Бондар Г.В., Кайряк О.В., Лисовська Н.Ю. // *Журн. АМН.* — 1997. — Т. 3, № 3. — С. 483–490.
6. Кайряк О.В. // *Вісн. пробл. біол. і мед.* — 1999. — № 7. — С. 87–92.
7. Braun S., Pantel K., Janni W. et al. // *Europ. J. of Canc.* — Vol. 35. — Suppl. 4. — P. 84.

В.В. Квеладзе, А.В. Важенин,
Е.Ю. Кандакова, Т.А. Васильева,
Г.И. Бурнина

ПНИЛ «Радиационная онкология и ангиология»
ЮУНЦ РАМН (г. Челябинск, Россия),
Челябинский областной онкологический
диспансер

Оценка эффективности индукционной полихимиотерапии в комплексном лечении местнораспространенного рака шейки матки

Evaluation of induction polychemotherapy efficacy in complex treatment for local cervical cancer

Проблема лечения рака шейки матки (РШМ), который занимает второе место в структуре злокачественных опухолей гениталий, по-прежнему актуальна. Многие авторы отмечают при данной локализации неуклонный рост запущенности и заболеваемости среди женщин молодого возраста. При II и III стадиях заболевания 5-летняя выживаемость, по последним данным, составляет от 17 до 62 %. Проблема лечения диссеминированного РШМ и целесообразность применения полихимиотерапии с неoadъювантной целью до сих пор вызывает оживленную дискуссию в литературе. Из-за неудовлетворительных отдаленных результатов химиотерапии РШМ включен в состав сигнальных опухолей при проведении II фазы изучения новых препаратов.

С конца 1998 г. в Челябинском областном онкологическом диспансере проводится исследование с целью сравнения эффективности многокомпонентного лечения местнораспространенного РШМ в условиях индукционной полихимиотерапии (ПХТ) на основе анализа 1–3-летней выживаемости.

В исследование были включены 187 больных в возрасте 20–60 лет, средний возраст 40–49 лет. Все больные имели местнораспространенный рак шейки матки (T3 N0 M0, T3 N1 M0) и закончили лечение по радикальной программе.

Наиболее активными на первом этапе комбинированного и комплексного лечения мы считаем следующие комбинации химиопрепаратов: — при плоскоклеточном раке: ломустин + FР и FР; при железистом и железисто-плоскоклеточном — САР.

В зависимости от степени резорбции первичной опухоли больные были разделены на три группы: первая — 30 больных с частичной резорбцией (ЧР) первичной опухоли более 50 % после 2 курсов ПХТ. На втором этапе 12 женщин получили курс предоперационного облучения. Далее всем были выполнены оперативные вмешательства в объеме экстирпации матки с придатками с лимфаденэктомией или операции Вертгейма с последующим послеоперационным облучением. Вторая — 36 больных с ЧР первичной опухоли более 50 % после 2 курсов ПХТ. Затем сочетанно-лучевое лечение по расщепленному

курсу. Третья — 21 больная с ЧР первичной опухоли менее 50 % после ПХТ. На первом этапе проведено 1 или 2 курса ПХТ. На втором этапе — сочетанно-лучевое лечение по расщепленному курсу. Четвертая — 100 больных, получивших сочетанно-лучевое лечение по расщепленному курсу в 1996–1998 гг. (контрольная группа).

Степень резорбции оценивалась клинически и методом ультразвуковой доплерометрии, при которой наиболее показательными было изменение объема шейки матки, скорости кровотока, наличие инфильтрации параметральной клетчатки в процессе ПХТ.

Исследуемые группы репрезентативны по возрасту, морфологической структуре, что видно из сводной таблицы выживаемости.

Выживаемость в представленных группах

Группа	Выживаемость, %		
	1 год	2 года	3 года
I (ПХТ + опер. + ЛТ)	100	71	69
II (ПХТ с/эф. + ЛТ)	94	76	72
III (ПХТ б/э + ЛТ)	85	60	57
IV (ЛТ)	81	58	46

Трехлетняя выживаемость в группе I составила 69 %. Эффект на индукционную ПХТ здесь составляет от 70 до 100 %.

Причина смерти 9 (31 %) больных — прогрессирование заболевания через 1 год после лечения.

В группе II выживаемость составила 72 %. Причины смерти (в 25 % случаев): у 5 пациенток — неизлеченность, у 4 — прогрессирование процесса через 1 год. Судьба 1 больной неизвестна.

В группе III выживаемость составила 57 %. У всех обследованных отмечен значительный местнораспространенный объем поражения. Эффект на проводимые курсы ПХТ незначительный. Причина смерти (в 43 % случаев): у 7 женщин — неизлеченность процесса, у 2 — его прогрессирование.

В контрольной группе IV выживаемость составила 46 %; причиной смерти у 54 % пациенток явились неизлеченность и прогрессирование процесса.

Таким образом, установлено, что при местнораспространенных процессах индукционная ПХТ является необходимым этапом лечения. Уменьшая объем первичной мишени, она позволяет улучшить условия проведения последующего сочетанного — лучевого или хирургического этапа лечения.

Необходимо проводить не менее двух курсов ПХТ, так как имеет место отсроченный эффект. В группе без эффекта на ПХТ трехлетняя выживаемость на 11 % выше, чем в группе контроля. При местнораспространенном РШМ, несмотря на явно положительную динамику, необходимо проводить тщательный отбор больных для хирургического лечения.

І.М. Кіхтенко, М.І. Хворостенко,
О.П. Мазур, В.А. Матвеева,
А.В. Владимиров

Дніпропетровська державна медична академія

Особливості перебігу та лікування «гарячих» і «холодних» фіброзів Peculiarities of the course and treatment of «hot» and «cold» fibroses

Променева терапія (ПТ) злякисних новоутворів на сучасному етапі розвитку спеціалізованої допомоги онкологічним хворим, яку застосовують самостійно і в комбінації з іншими методами, безперечно, посідає провідне місце. За даними різних авторів, ПТ одержують не менше 65–70 % таких хворих [1].

Разом із тим проблема неминучого ушкодження йонізуювальним випромінюванням нормальних тканин навколо пухлини залишається актуальною, особливо для України, зокрема через відсутність планувальних пристроїв і сучасних апаратів для ПТ.

Одним із найважливіших критеріїв, що визначає результат променевого лікування онкологічного хворого, є якість життя, яка прямо пов'язана зі збереженням пацієнтом повноцінної функціональної активності. Збереження фізіологічних функцій тканин та органів після ПТ — завдання вищою мірою актуальне, оскільки від цього залежить повнота медичної реабілітації, яка остаточно визначає ступінь соціальної адаптації.

Причиною відсутності патогенетичних засобів лікування та низької ефективності відомих симптоматичних є недостатнє розуміння механізмів розвитку місцевого променевого ушкодження (ПУ). Нині очевидна необхідність досліджень, спрямованих на уточнення ролі окремих тканинних структур у патогенезі ПУ.

Запропонований нами розподіл пізніх ПУ на два види — «гарячі» й «холодні», що відрізняються за ступенем метаболічної активності та реакцією на лікування, в процесі подальшого вивчення дозволив виявити нові суттєві відмінності їх перебігу [2].

Метою нашого дослідження було визначити характер реакції різних видів променевих фіброзів та неопромінених тканин на магнітолазерну терапію (МЛТ).

Згідно з сучасними поглядами, пізніми та необоротними ПУ вважають такі, що розвинулися через 100 днів після опромінування [3]. Тому в групу спостереження ми включили 21 хворого із місцевими ПУ, які закінчили ПТ з приводу раку грудної залози та інших локалізацій у середньому за 688 днів до початку даного дослідження.

Променеве ушкодження в них ускладнювалося больовим синдромом, дистальним набряком, зниженням функціональної активності суглоба на боці опромінення, а також місцевою неврологічною симптоматикою. Стан мікроциркуляції та кровотоку в тканинах ПУ і неопромінених визначали за швидкістю евакуації (ШЕ) радіоактивної мітки згідно з методикою, описаною нами раніше [2]. Магнітолазерну терапію проводили на зони променевого фіброзу за

допомогою модифікованого магнітотерапевтичного апарата «Полус-1» і низькоенергетичного напівпровідникового інфрачервоного лазера «Узор».

Для хворих із «гарячими» фіброзами індукція магнітного поля складала в осередку ПУ 12–17 мТл, із «холодними» — 25–30 мТл. Струм живлення індуктора — синусоїдальний, з частотою 50 Гц. Тривалість опромінування становила 10–15 хв. Лазерну терапію виконували низькоенергетичним інфрачервоним напівпровідниковим лазером «Узор» по 2–4 хв на поле. Курс лікування 20–45 сеансів МЛТ.

У результаті радіонуклідного дослідження, проведеного до МЛТ у хворих на «гарячі» фібрози, ступінь мікроциркуляції та кровотоку в тканинах ПУ був підвищеним порівняно з неопроміненими тканинами (табл. 1).

Таблиця 1 — Швидкість виведення ^{99m}Tc із променевого фіброзу та неопромінених тканин у хворих на «гарячі» фібрози до МЛТ

Досліджувана ділянка	Кількість хворих	Кількість виведеного ^{99m}Tc , %	ρ
Центр фіброзу (точка А)	9	$56 \pm 2,7$	$\rho < 0,01$
Неопромінені тканини (точка С)		39 ± 3	

На завершення курсу МЛТ, паралельно зі зменшенням проявів больового синдрому, дистального набряку, місцевої неврологічної симптоматики, а також підвищенням функціональної активності суглоба на боці опромінення, відзначалися зміни стану мікроциркуляції й кровотоку в тканинах самого ПУ. Так, за час радіонуклідного дослідження кількість виведеного ^{99m}Tc із тканин ПУ зменшилася з $56 \pm 2,7$ до 42 ± 4 % ($\rho < 0,02$), а з неопромінених тканин залишилася стабільною — 39 ± 3 %. Різниця швидкості виведення мітки між осередком ПУ і неопроміненими тканинами стала практично відсутньою — 42 ± 4 і 39 ± 3 % ($\rho > 0,5$) (рис. 1).

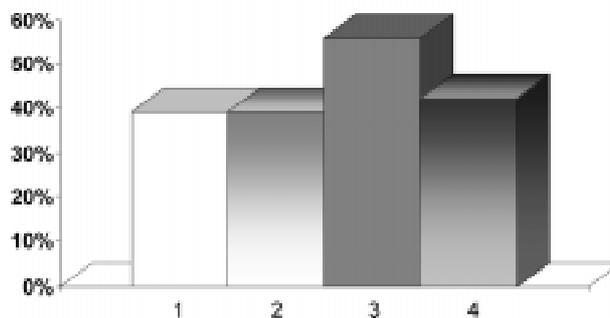


Рис. 1 — Зміна ШЕ ^{99m}Tc із неопромінених тканин і тканин фіброзу після МЛТ у хворих на «гарячі» фібрози: 1 — ШЕ ^{99m}Tc із нормальних тканин до МЛТ; 2 — ШЕ ^{99m}Tc із нормальних тканин після МЛТ; 3 — ШЕ ^{99m}Tc із променевого фіброзу до МЛТ; 4 — ШЕ ^{99m}Tc із променевого фіброзу після МЛТ

Відсутність реакції неопромінених тканин і значна зміна мікроциркуляції та кровотоку в тканинах променевого фіброзу може свідчити про локальну

відповідь тканин ПУ на вплив магнітолазерного випромінювання у хворих на «гарячі» фібрози.

У хворих на «холодні» фібрози до МЛТ швидкість мікроциркуляції в тканинах ПУ була нижчою, ніж у неопромінених (табл. 2).

Таблиця 2 — Швидкість виведення ^{99m}Tc із променевого фіброзу та неопромінених тканин у хворих на «холодні» фібрози до МЛТ

Досліджувана ділянка	Кількість хворих	Кількість виведеного ^{99m}Tc , %	p
Центр фіброзу (точка А)	12	36 ± 2	$p < 0,001$
Неопромінені тканини (точка С)		$51 \pm 1,5$	

Після закінчення курсу МЛТ, поряд із позитивною клінічною динамікою з боку больового синдрому, дистального набряку, функціональної активності суглоба на боці опромінювання, місцевої неврологічної симптоматики, відзначалися зміни стану мікроциркуляції та кровотоку в тканинах ПУ і в неопромінених. Так, з осередку променевого фіброзу кількість евакуйованого ^{99m}Tc збільшилася з 36 ± 2 до 43 ± 2 % ($p < 0,05$) за час дослідження, а з неопромінених тканин, навпаки, зменшилася з $51 \pm 1,5$ до $45 \pm 1,5$ % ($p < 0,02$) (рис. 2).

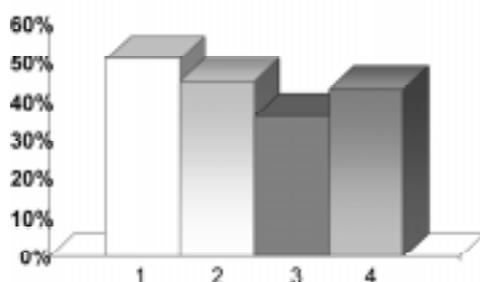


Рис. 2 — Зміна ШЕ ^{99m}Tc із неопромінених тканин та тканин фіброзу після МЛТ у хворих на «холодні» фібрози: 1 — ШЕ ^{99m}Tc із нормальних тканин до МЛТ; 2 — ШЕ ^{99m}Tc із нормальних тканин після МЛТ; 3 — ШЕ ^{99m}Tc із фіброзу до МЛТ; 4 — ШЕ ^{99m}Tc із фіброзу після МЛТ

Отримані результати визначення швидкості мікроциркуляції після закінчення МЛТ свідчать, що зміни відбулися як у тканинах осередку ПУ, так і в неопромінених. Різниця в швидкості мікроциркуляції між ними нівелювалася — 43 ± 2 та $45 \pm 1,5$ % ($p > 0,5$).

Отже, реакція на магнітолазерне випромінювання у хворих на «холодні» фібрози проявлялася з боку тканин ПУ і неопромінених, контралатеральних ділянок тіла. Це може свідчити про локальну та загальну відповідь організму на вплив магнітолазерного випромінювання.

Література

1. Пилипенко М.І., Горбань Є.М., Мечев Д.С. // УРЖ. — 1999. — Т. VII, вип. 4. — С. 451–454.
2. Кіхтенко І.М., Хворостенко М.І., Матвеева В.О. // Там же. — 2001. — Т. IX, вип. 2. — С. 171–172.
3. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения. — М.: Медицина, 1985. — 228 с.

І.О. Клименко, В.М. Григоренко, В.С. Сакало, Н.І. Полякова, В.В. Мрачковський, М.В. Крушинський
 Інститут урології АМН України (м. Київ),
 Київська міська онкологічна лікарня

Дистанційна та радіонуклідна променева терапія прогресуючого раку передміхурової залози Distance and radionuclide radiation therapy for progressive prostate cancer

Рак передміхурової залози (РПЗ) — одне з найпоширеніших онкоурологічних захворювань серед чоловіків похилого та старечого віку і пухлина, що найчастіше метастазує в кістки. У понад 25 % хворих діагностують місцевопоширений і дисемінований РПЗ уже з наявними кістковими метастазами, у 15 % вони виникають під час спостереження та лікування. У таких хворих гормональна терапія, яку проводять у переважній більшості, малоефективна і стратегія лікування може бути спрямована на збільшення тривалості життя, поліпшення його якості, оптимізацію життєвих функцій [1–3]. При РПЗ ця стратегія передбачає, насамперед, боротьбу з больовим синдромом, що домінує при кісткових метастазах [4–8].

Звичайно при поширенні пухлинного процесу на кістки скелета певний час ще проводять гормональну та симптоматичну протибольову медикаментозну терапію, та при її неефективності і стійких болях, що не купіруються названими засобами, як один з ефективних методів лікування обирають променеву терапію (ПТ).

Вона виправдана не тільки при поодиноких метастазах, що викликають виражені больові відчуття, але й при множинних, коли опромінювання найбільш болючих осередків значно поліпшує стан хворого та зменшує потребу в знеболювальних засобах [2].

Проте, якщо при поодиноких осередках доцільнішою є дистанційна променева терапія, то при множинних перевагу необхідно надавати радіонуклідній, при необхідності — в комбінації з телегамматерапією (ТГТ) на зони ризику виникнення патологічних переломів (хребет, стегнова, плечова кістки тощо) [2, 6].

Ми вирішили поділитися власним досвідом лікування хворих на прогресуючий РПЗ із множинними кістковими метастазами, спираючись на аналіз результатів лікування 55 хворих, проведеного в Київській міській онкологічній лікарні — базі клініки онкоурології Інституту урології АМН України.

Вік хворих становив 50–59 років — 9 осіб, 60–69 років — 20, 70–79 років — 23, 80 і більше — 3. Тривалість захворювання у 2 пацієнтів складала 10 років, у 2 — 8, у 9 — 6, у 12 — 5, у 9 — 4, у 9 — 3, у 12 — 2. В усіх випадках діагноз підтверджено гістологічним (50) або цитологічним дослідженням (5). На час установлення діагнозу хворі розподілялись за стадіями таким чином: ст. II (T2 N0–X M0) — 21, ст. III (T3 N0–X M0) — 15, ст. IV (T1–4 N0–X M1) — 21.

Відразу ж після підтвердження діагнозу або залежно від схеми і ефективності гормональної терапії 36 особам через 3–20 міс. виконано двобічну орхіектомію.

На I етапі всім хворим проводили гормональну терапію за методиками максимальної андрогенної блокади (МАБ), низькодозної естроген-антиандрогенної терапії (НЕАТ) або за загальноприйнятими схемами андрокуром, синестролом, хонваном, хлортрианізоном, мікрофоліном тощо. При лікуванні кожного хворого схеми і препарати періодично змінювали. У частини хворих, а в останні 2 роки майже в усіх, лікування здійснювали під контролем аналізу крові на простатичний специфічний антиген (ПСА), рівень якого змінювався від 0,66 до 2000 нг/мл залежно від перебігу і стадії захворювання. Після проведеної гормонотерапії цей показник у частини хворих зменшувався до норми, у частини — знизився, але не досягав норми.

В разі, коли з'являлися болі в кістках, рівень ПСА не тільки не знижувався, а й підвищувався на фоні лікування, хворих направляли на рентгенографію кісток скелета або остеосцинтиграфію, завдяки яким у 37 осіб виявили метастази в кістках (через 6 міс. — у 5, через 1 рік — у 7, через 2 — у 7, через 3 — у 3, через 4 — у 6, через 5 — у 3, через 7 — у 3).

У 52 осіб метастази виявлені в кістках таза, у 48 — в хребті, у 15 — в ребрах, у 3 — у стегновій кістці. У більшості випадків вони вражали кілька ділянок.

У всіх хворих із метастатичним ураженням кісток продовжували гормональне лікування, та коли воно було неефективним, спостерігалось прогресування симптоматики, посилювались болі в кістках, які не купірувались знеболювальними засобами, пацієнтам призначали ТГГ- або радіонуклідну терапію.

Дистанційну променевою терапію застосовували в більшості випадків при поодиноких метастазах або множинних — з вираженим больовим синдромом в одному чи 2 осередках. Її виконано у 27 хворих. Лікування проводили на апараті АГАТ полями 8 x 10 см, разовими осередковими дозами (РОД) 2,0–2,5 Гр, сумарними — від 30 до 68 Гр. Якщо ТГГ була неефективною або давала короткочасний позитивний результат, при множинних метастазах з больовими проявами в усіх осередках хворим призначали радіонуклідну терапію. Використовували двозаміщений натрію фосфат (фосфор-32 (^{32}P) та стронцію хлорид-89 (^{89}Sr) — метастрон. Механізм протибольової дії цих радіонуклідів до кінця не з'ясований.

Терапевтичну дію ^{32}P і ^{89}Sr при кісткових метастазах пояснюють їх здатністю накопичуватися в кістковій тканині відповідно до своєї хімічної природи, їх фізичною властивістю β -випромінювача, здатністю накопичуватися переважно в ділянках кісток з підвищеною репаративною спроможністю [2].

Вводили ^{32}P перорально, разова активність становила 120 МБк, на курс лікування — 319,8–453,8 МБк. У 8 пацієнтів курсова доза складала 93,7–273,4 МБк, що було пов'язано з показниками крові та загальним станом хворих.

Призначали ^{32}P 54 хворим, з них 5 — двічі і 1 — тричі.

Лікування метастроном проводили 6 хворим. З них 2 одержували препарат 2 рази, 2 — після попереднього лікування ^{32}P — 1 раз та 2 — 2 рази. Препарат вводили внутрішньо по 150 МБк.

Після проведення лікування 49 хворих спостерігали від 2 місяців до 2 років. У стаціонарі померли 2 хворих, 4 — після виписки через 2–3 місяці. Результати лікування оцінювали на підставі аналізу загального стану хворого, зменшення або купірування болів та рівня ПСА. В частини пацієнтів у перші дні болі дещо навіть посилювались та в подальшому, у 52 осіб уже через 5–14 днів після введення препаратів, зменшувались або зникали.

Практично всі пацієнти переносили лікування задовільно, суттєвих побічних проявів у процесі терапії не відзначено, за виключенням незначного мієлосупресивного ефекту у окремих хворих, що не вимагало активного додаткового лікування.

Ступінь вираженості і тривалості ефекту був різним. Після лікування ^{32}P ремісія до 2 міс. простежена у 9 хворих, до 3 — у 12, до 4 — у 6, до 6 — у 10, до 7 — у 4, до 11 — у 4, до 15 — у 4, до 20 — у 3. Після метастрону анальгезувальний ефект тривав від 3 до 15 міс.

У період ремісії частині хворих призначали додатково гормональні препарати. У деякого з них періодично виникали болі, але були значно меншими і їх можна було вгамувати за допомогою лікарських знеболювальних засобів. Контрольні обстеження показали, що у багатьох пацієнтів значно знижувався, а в окремих — досягав норми рівень ПСА [9].

В цілому, незважаючи на наявні об'єктивні ознаки прогресування процесу і несприятливий перебіг і прогноз захворювання, використання радіонуклідних препаратів сприяло створенню комфортнішого способу життя, поліпшенню його якості, зменшувало або усувало необхідність вживання анагетиків.

Таким чином, радіонуклідні препарати ^{32}P і ^{89}Sr є ефективними засобами системної променевої терапії прогресуючого РПЗ з кістковими метастазами. Вони забезпечують затримку прогресування кісткових метастазів, поліпшують якість життя, зменшують необхідність вживання анагетиків. Застосування радіонуклідних препаратів у такого контингенту хворих ефективніше і доцільніше в поєднанні з ТГГ, ендокринними та анагетичними засобами.

Література

1. Мечев Д.С., Полякова Н.И., Крушинский Н.В. Бонефос в сочетании с радионуклидной терапией метастазов в скелет // *Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика*. — К., 2002. — Вип. II, кн. 2. — С.241–249.
2. Пономарьова О.В., Бондарук О.С., Шишкіна В.В. Місце паліативної хіміопроменевої терапії у знеболюючому лікуванні онкологічних хворих // *Там же*. — С.259–270.
3. Porter A.T. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Priol. Phys.* — 1993. — Vol. 25. — P.805–813.
4. Габуния Р.И., Ширяев С.В., Чабан Н.Л., и др. Лечение Метастроном болевого синдрома при костных ме-

тастазах у больных раком простаты // Матер. 3-й Всерос. науч. конф. с участием стран СНГ. «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний» (Москва, 22–23 апр. 1999). — М., 1999. — С.99–100.

5. Павлов А.С., Степанов В.Н., Симанин Е.П. и др. Опыт применения стронция 89 (метастрон ST 89) у пациентов с болевым синдромом при метастатическом поражении костной системы // Матер. 3-й Всерос. науч. конф. с участием стран СНГ. «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний» (Москва, 22–23 апр. 1999). — М., 1999. — С.60–61.
 6. Селюжицкий И.В., Сергеев Г.А., Бабский В.И., Парохонько В.Н. Современные подходы к лечению распространенного рака предстательной железы // Матер. 2-й Всерос. науч. конф. с участием стран СНГ «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний» (Обнинск, 21–22 нояб.1997). — Обнинск, 1997. — С.160–161.
 7. Laing A.H. et al. // Br.J.Radiol. — 1991. — Vol. 64. — P.816–822.
 8. Robinson R.G. et al. // Radiographics. — 1989. — Vol. 3, № 2. — P.271–281.
- therapy.
9. Мечов Д.С. та співавт. Кістково-м'язова радіологія // Матер. конф. — Харків, 1999. — С.26–27.

О.Б. Князева, Т.В. Удатова,
Т.В. Скоморохова, Л.Т. Хруленко,
Н.П. Доценко, Г.Ю. Чорнай, Т.І. Лошак,
Л.Р. Романова, Є.В. Коробко
Інститут онкології АМН України (м. Київ),
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця (м. Київ)

Впровадження нової технології променевого лікування хворих із злоякісними пухлинами головного мозку на лінійному прискорювачі «Меватрон КД 2»

Application of new radiotherapy technology with the use of medical linear accelerator Mevatron KD2 in brain tumors

Пухлини ЦНС складають 2–3 % від загальної кількості всіх пухлинних локалізацій, причому більшість із них (близько 90 %) — це хворі з первинними пухлинами, а незначна кількість — пухлини метастатичного походження. Щорічно в Україні реєструється близько 3000 хворих із пухлинами головного мозку (ГМ). Серед усіх первинних пухлин ГМ найчастіше трапляються гліоми, більшість з яких — астроцитоми III–IV ступенів злоякісності або мультиформні гліобластоми IV ступеня злоякісності [1].

Зважаючи на те, що пухлини ЦНС досить рідко є радикально операбельними і під час хірургічного втручання виконують часткове видалення пухлини або вилучення фрагмента для гістопатологічного аналізу, в таких випадках променева терапія (ПТ) вже є профілактичною, а проводиться з лікувальною метою і залишається єдиним методом вибору лікування. Інфільтративний характер росту пухлин, ураження пухлиною функціонально й життєво важливих відділів ГМ не дозволяє застосовувати тільки хірургічний метод лікування.

Променева терапія в поєднанні з операційним втручанням призначається хворим, у яких було проведено часткове або субтотальне видалення пухлини. Частота проведення ПТ у таких випадках складає до 70 % [2].

Крім того, самостійне оперативне втручання при більшості злоякісних пухлин ГМ є недоцільним [3].

Метою даної роботи було впровадження технології опромінювання в комплексному лікуванні хворих із первинними та метастатичними пухлинами ГМ на апараті «Меватрон КД 2» (лінійний прискорювач).

В Інституті онкології АМН України у відділенні дистанційної ПТ за період з липня 2001 р. по лютий 2003 р. на апараті «Меватрон КД 2» («Siemens», Німеччина) було проліковано 35 хворих із пухлинами ГМ. Шістнадцять хворих отримали тільки ПТ, а 19 хворим було проведено операційне втручання з подальшим опромінюванням і курсами поліхемотерапії.

Підтвердження морфологічного діагнозу мали всі хворі, яким на першому етапі було виконано хірургічне втручання. В решти пацієнтів був діагноз злоякісної пухлини ГМ, поставлений за даними клініко-рентгенологічних досліджень (КТ, МРТ та радіоізотопної скінтиграфії). Всі хворі були обстежені або лікувалися в Інституті нейрохірургії.

Залежно від гістологічної структури пухлини, топографо-анатомічних даних і поширеності патологічного процесу були визначені поля, режим і дози опромінення.

Поля опромінювання визначалися індивідуально на основі анатомічної інформації, отриманої на КТ та МРТ. Після визначення локалізації та розмірів пухлини співробітники відділення клінічної дозиметрії та комп'ютерного планування проводили тривимірне планування опромінювання хворого, розрахунок доз на патологічний осередок та критичні органи. Розрахунки проводили за допомогою планувальної системи (ТПС) Theraplan Plus («MDS Nordion», Канада). Перевірку геометричних параметрів комп'ютерного плану опромінювання здійснювали на ікс-променевому симуляторі Sim View 3000 («Siemens», Німеччина). За необхідності проводили корекцію полів опромінювання. Після остаточної топографічної підготовки хворого розпочинали ПТ на апараті «Меватрон КД 2» (лінійний прискорювач) з енергією гальмівного випромінювання 6 MeV.

Хворим із діагнозом астроцитомы III–IV ступенів злоякісності та гліобластома III–IV ступенів злоякісності починали лікування з гомогенного опромінювання всього ГМ, враховуючи дифузний ріст пухлин та відсутність чітких меж процесу.

Опромінювання проводили з двох зустрічних полів. Укладку здійснювали при положенні хворого лежачи на спині (обличчям догори). Голову розташовували на спеціальній фіксуєчій підставці (яку виготовляють індивідуально) в строго горизонтальному положенні. При кожному сеансі опромінювання положення хворого мало відповідати положенню при симуляції полів опромінювання. Цього досягали за допомогою лазерних центраторів та фіксуєчих при-

строїв. Розміри полів опромінювання визначали для кожного пацієнта індивідуально. Відстань джерело — ізоцентр дорівнювала 100 см.

Межі полів опромінювання проходили: нижня — на 1 см нижче основи черепа; передня, задня і верхня відповідали орієнтирам кісткових структур черепа.

Щоб попередити набряк ГМ, перші сеанси опромінювання розпочинали з 0,5; 1,0 і 1,5 Гр, поступово збільшуючи разову осередкову дозу (РОД) до 2,0 Гр, і опромінювали хворого 5 разів на тиждень. Під час проведення ПТ лікування хворим призначали дексаметазон або дексон, сечогінні для профілактики підвищення внутрічерепного тиску та набряку ГМ. Сумарну осередкову дозу (СОД) на першому етапі лікування доводили до 40 Гр. Після тритижневої перерви продовжували проведення ПТ (другий етап).

Перед початком другого етапу лікування проводили комп'ютерну томографію для визначення розмірів (меж) злоякісної пухлини. На основі анатомічної інформації за допомогою тривимірної системи створювали новий план опромінювання з урахуванням толерантних доз на критичні структури (кришталик ока, довгастий мозок).

Розміри полів опромінювання зменшували до меж на 2 см, відступаючи від краю пухлини в усіх напрямках. У разі необхідності, щоб не опромінювати критичні органи та структури, використовували клиноподібні фільтри з кутом 15 або 30°. Кут фільтра визначали в кожного хворого за допомогою планувальної системи.

Сумарну осередкову дозу (СОД) на другому етапі лікування доводили до 60–65 Гр з урахуванням дози, яку хворий отримав на першому етапі.

При лікуванні пухлин, що поширюються субарахноїдальним простором (медулобластоми), проводили опромінювання за краніоспінальною методикою.

Укладку хворого під час опромінювання здійснювали за допомогою спеціально виготовленого підтримувального пристрою, що забезпечував фіксацію голови в положенні «обличчям униз». За допомогою фіксуючого пристрою вирівнювали контур шийного відділу хребта, що давало можливість рівномірного розподілу дози при опромінюванні всіх відділів спинного мозку.

Сумарна осередкова доза на весь ГМ складала 30 Гр при одноразовій поглинутій дозі 1,5–2,0 Гр, з подальшим локальним опромінюванням задньої черепної ямки до СОД 55–60 Гр. Також паралельно проводили профілактичне опромінювання спинного мозку, оскільки ранні прояви метастазування найчастіше спостерігаються в ділянках спинномозкового каналу. При опромінюванні спинного мозку РОД складала 1,5–2,0 Гр, а СОД доводили до 30–35 Гр на кожен відділ спинного мозку (від II шийного до II сакрального хребця). Зазвичай хемотерапію проводили після закінчення ПТ. Для її проведення використовували такі препарати, як вінкристин, адриоміцин, цисплатин, циклофосфан, 5-фторурацил.

При проведенні ПТ особливих скарг хворі не словлювали. У 85 % хворих після проведення 3–4

сеансів опромінювання зменшувався головний біль, зникала нудота, відновлювалася координація рухів. Однак при опромінюванні всього ГМ практично в усіх хворих після середньої СОД 20–25 Гр спостерігалася тимчасове випадання волосся (епіляція).

В результаті проведення ПТ у більшості хворих із злоякісними пухлинами ГМ вдалося досягти поліпшення якості їх життя за рахунок застосування нових технологій опромінювання на апараті «Меватрон КД 2».

Використання нових технологій опромінювання на лінійному прискорювачі «Меватрон КД 2» при лікуванні хворих із пухлинами ГМ дозволяє провести дистанційну ПТ більш якісно, без ускладнень і побічних наслідків. Ураховуючи невелику кількість пролікованих хворих (35), а також нетривалий час спостереження (6–12 місяців), зробити висновки про віддалені результати та переваги лікування пацієнтів із злоякісними пухлинами ГМ на лінійному прискорювачі з енергією гальмівного випромінювання 6 МеВ нині неможливо. Це буде метою подальшого дослідження й спостереження.

Література

1. Ромаданов А.П. // *Нейроонкология: Сб. научн. работ.* — К.: *Здоров'я*, 1992. — Вып. 25. — С. 3–9.
2. Yamashita J., Handa H., Iwaki K., Mitsuyuki A. // *Surg. Neurol.* — 1983. — Vol. 14. — P. 589–594.
3. Осинский С.П., Щеглов В.И., Аннин Е.А., Гуляев В.Г. // *Укр. журн. малоінвазив. та ендоскопич. хірург.* — 1998. — Т. 2, № 4. — С. 37–44.
4. Бырзу И., Григореску Шт. // *Радиотерапия в клинике.* — Бухарест, 1998. — 744 с.

Е.Ю. Кандакова, А.В. Важенин,
Т.А. Васильева, В.В. Квеладзе

ПНИЛ «Радиационная онкология и ангиология»
ЮУНЦ РАМН (г. Челябинск, Россия),
Челябинский областной онкологический
диспансер

Индукционная полихимиотерапия как компонент комплексного лечения запущенных форм рака шейки матки, эндометрия, вульвы, влагалища у больных молодого возраста

Induction polychemotherapy as a part of complex treatment for advanced forms of cervical endometrial, vulva and vagina cancer in young patients

Местнораспространенный рак шейки матки (РШМ) остается серьезной социальной угрозой и основной причиной летального исхода среди женского населения после рака грудной железы. Главная проблема онкологической помощи женщинам с заболеваниями РШМ, эндометрия, влагалища, вульвы заключается в том, что большинство больных поступают в запущенных стадиях процесса и возможности проведения адекватной противоопухолевой терапии весьма ограничены.

Высокий процент местнораспространенного опухолевого процесса к моменту начала лечения обуславливает необходимость поиска новых подходов к те-

рапии и путей выведения больных из неоперабельного в операбельное состояние, рационально используя все возможные компоненты противоопухолевого воздействия, в том числе существенное повышение роли системной лекарственной терапии.

В 1998 г. в Челябинском областном онкологическом диспансере разработан и успешно применяется метод комбинированного и комплексного лечения, включающий на первом этапе индукционную полихимиотерапию запущенных форм РШМ. С 1999 г. этот метод апробирован и при лечении рака эндометрия, вульвы и влагалища. С каждым годом увеличивается число больных, получивших химиолучевое лечение. В 1998 г. по всем вышеуказанным локализациям было пролечено 5 % больных, в 1999 г. — 21 %, в 2000 г. — 25 %, в 2001 г. — 37 %, 2002 — 59 %.

На сегодняшний день в исследование включено 125 пациентов с запущенными формами РШМ: 10 — рака эндометрия (из них 5 больных с IV ст.), 11 — рака вульвы (2 больные с IV ст.), 6 — рака влагалища. Более 40 % больных в возрасте до 40 лет.

Разработанный нами метод лечения включает следующее.

I. Рак шейки матки IIIa, IIIb—IV ст.

Всем больным проводят 2 курса полихимиотерапии по схемам FР + ломустин, FАР, FР с перерывом 3—5 недель, в зависимости от режима ПХТ. Затем через 10—14 дней мы реализуем 1-й этап ЛТ — дистанционную гамма-терапию до СОД 30 Гр. Далее тем больным, у которых регресс первичной опухоли составил после 2 курсов ПХТ более 80 %, мы выполняем оперативное лечение в объеме операции Вертгейма, с последующей послеоперационной ЛТ. Тем, у кого резорбция первичной опухоли составляет после 2 курсов ПХТ и 1-го этапа ЛТ менее 80 %, после 10-дневного перерыва мы проводим 2-й этап — радикальную сочетанную ЛТ в ее традиционном варианте. Из 125 больных хирургическое лечение проведено 27 (22 %), у 7 из этой группы отмечена полная морфологическая регрессия в послеоперационном материале.

У 7 (6 %) пациентов отмечено прогрессирование заболевания в процессе ПХТ. В 9 (7 %) случаях зафиксирована неизлеченность, в то время как в контрольной группе этот показатель составил 20 %. Анализ материалов данного исследования продемонстрировал отчетливое увеличение продолжительности жизни больных с РШМ по сравнению с группой контроля в течение 48 месяцев после химиолучевого лечения: 2-летняя безрецидивная выживаемость больных достигла 85 % против 52 % в группе контроля, 3-летняя — 79 % против 49 % в группе контроля, 4-летняя — 69 %.

II. Рак эндометрия IIIb—IV ст.

Проводится 3 курса ПХТ по схеме САР с интервалом 3 недели на фоне гормонотерапии. По данной методике лечили 10 больных, которым в последующем была выполнена расширенная экстирпация матки с придатками в связи с полной регрессией первич-

ной опухоли и отдаленных метастазов (в надключичные у 2 и парааортальные лимфатические узлы у 1 больной). В плане комплексного лечения всем больным была продолжена сочетанная лучевая послеоперационная гамма-терапия до результирующей дозы на точку В 50 Гр на фоне гормонотерапии. Семь из 10 пациенток живы до настоящего времени.

III. Рак вульвы IIIb—IV ст.

Лечение включает 1—3 курса ПХТ по схеме FР + ломустин, САР. Только у 3 из 11 больных не удалось выполнить после ПХТ радикальную вульвэктомию; у 8 регресс первичной опухоли составил более 40—70 % и они были прооперированы: выполнена вульвэктомия с резекцией влагалища, пластикой, операцией Дюкена. Эти больные живы до настоящего времени.

IV. Рак влагалища IIIa—b ст.

Проводят 2 курса ПХТ с интервалом 3—5 недель, в зависимости от режима ПХТ. Через 10 дней проводится традиционная ЛТ по расщепленному курсу. Методика внутривлагалищной ЛТ зависит от локализации первичной опухоли. Всех больных наблюдали более года после окончания лечения.

Следует отметить, что данная методика позволила нам, несмотря на ежегодное увеличение числа первичных больных, в 5 раз сократить количество пациенток, получающих паллиативное лечение: в 1998 г. — 9,5 %, 2000 г. — 4 %, 2002 г. — 2 %. Это значит, что лица, госпитализированные с выраженными симптомами, крайне ухудшающими показатели качества жизни, которые в силу объективных причин имели определенные ограничения для реализации стандартных методик лечения, после проведения индукционной полихимиотерапии с последующей ЛТ или хирургического лечения вновь смогли вернуться к нормальному ритму жизни.

І.Д. Костишин, Ю.К. Вівчаренко,
І.Ю. Костинський, І.С. Цибран,
Л.М. Зендоровська

*Івано-Франківський обласний клінічний
онкодиспансер,
Івано-Франківська державна медична академія*

Комбінований метод лікування раку гортані T2 N0 M0—T3 N0 M0 з використанням крупнофракційного доопераційного опромінювання

Combined treatment for T2 N0 M0—T3 N0 M0 laryngeal cancer with large- fraction preoperation irradiation

Злоякісні новоутвори гортані складають 50—60 % усіх злоякісних пухлин вуха, горла і носа, з них близько 70 % уражують чоловіків працездатного віку 41—60 років.

Основними методами лікування таких злоякісних новоутворів є променевий, хірургічний і комбінова-

ний. Спеціалісти отоларингологічних клінік переконані в пріоритеті хірургії на I–II стадіях, а також у необхідності післяопераційного опромінювання в III ст. захворювання. Абсолютним показанням до радикальної променевої терапії (ПТ) є рак гортані I–II ст. Безпосередня повна регресія при цьому методі лікування досягає 90 %, а 5-річне виживання — 75–78 %. У III ст. питання про вибір методу є складнішим, і його належить вирішувати індивідуально. Лікування слід розпочинати з променевого етапу, а потім проводити часткове або повне видалення гортані, що в 64,9 % випадків дозволяє досягнути 5-річного виживання.

В Івано-Франківському ОКОД з другого півріччя 2002 р. розпочато пошукову роботу з використання крупнофракційного опромінювання хворих на рак гортані (РГ) T2 N0 M0–T3 N0 M0 в плані комбінованого лікування. За даною методикою проведено лікування 9 хворих із РГ. У 6 осіб T2 N0 M0 локалізація пухлини була в серединному відділі гортані, у 3 пацієнтів T3 N0 M0 — в серединно-підскладковому.

За гістологічною структурою у всіх 9 хворих верифіковано плоскоклітинний рак з ороговінням. У 2 осіб із T2 N0 M0 була відзначена екзофітна форма росту, а в 3 із T3 N0 M0 і в 4 — T2 N0 M0 — екзофітна, тобто змішана.

Перший етап лікування — променевий. В нашому дослідженні ПТ здійснювали в режимі крупного фракціонування разовою дозою 5 Гр щоденно до СОД 20 Гр (що відповідає 34 Гр дробного фракціонування).

Другий етап лікування — хірургічний. Оперативне втручання здійснювали в день останнього сеансу гамма-терапії. Хворим із РГ T2 N0 M0 проводились такі оперативні втручання: фронтолатеральна резекція гортані (5) та хордектомія (1), хворим із T3 N0 M0 — ларингектомія (2) та фронтолатеральна резекція (1).

Оцінка безпосередніх результатів лікування проводилася за критеріями ефективності ВООЗ 1986 р. (повна регресія, часткова регресія, стабілізація, прогресування), а також на підставі даних про розвиток післяпроменевих та післяопераційних ускладнень, технічних проблем під час проведення оперативних втручань, виду загоєння післяопераційної рани (первинне, вторинне).

По закінченні курсу ПТ проводили огляд хворого з участю двох спеціалістів (хірурга-оториноларинголога, радіолога) з метою оцінки ефективності проведеного крупнофракційного опромінювання, змін з боку шкіри, м'яких тканин та слизових. На 4-й день опромінювання розміри й форма пухлин у даних 6 хворих не змінилися. Явищ набряку слизової чи гіперемії не спостерігалось, лише в одного хворого був незначний набряк слизової гортані та гіперемія шкіри.

У процесі виконання операції не було жодних ускладнень. Якщо оцінювати ранній післяопераційний період, то лише в одного хворого виник набряк слизової оболонки гортані та відзначені променеві зміни шкіри I ст. Ларингоскопічно на 9-11-й день майже в усіх хворих, яким проведено резекцію гортані, роз-

винувся променевий ларингіт, а після ларингектомії — явища променевого фарингіту I ст.

Оптимальний строк зняття швів — 12–14-й день. Ускладнення в загоєнні післяопераційної рани — розходження країв (часткове), було зареєстроване в 2 хворих.

Позитивними рисами даної методики комбінованого лікування вважаємо таке:

1. Проведення ПТ за інтенсивною програмою забезпечує виконання основних вимог лікування онкологічних хворих, в першу чергу абластику подальшого оперативного лікування.

2. Ефективні дози ПТ хворі отримують у короткій термін.

3. При проведенні комбінованого лікування максимально скорочено термін перебування хворого на ліжку (в середньому 16–20 днів).

4. Усі хворі, яким запропоновано даний метод лікування, від оперативного етапу не відмовлялися.

5. При проведенні даної методики опромінювання не виникає жодних ускладнень та проблем у процесі оперативного втручання.

6. Дана методика комбінованого лікування дозволяє збільшити кількість органозберігальних операцій, що вирішує питання медико-соціальної реабілітації хворих.

7. Дана методика не потребує додаткових матеріальних витрат.

У нашій роботі ми навели лише ранні результати використання передопераційного крупнофракційного опромінювання. Віддалені результати спостереження за хворими, детальне вивчення радіобіологічної дії ПТ при нашій методиці на пухлину, хрящ та навколишні тканини, дослідження променевого патоморфозу буде представлено в наступних публікаціях. У подальшому використанні даної методики проводитиметься аналіз виживання хворих, розвитку ймовірних ранніх та пізніх рецидивів, удосконалення технології проведення ПТ.

Г.В. Кулініч

Інститут медичної радіології

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

Семіотика пізніх променевих ушкоджень кишечника в онкогінекологічних хворих

The signs of late radiation lesions of the intestine in oncogynecological patients

Терапевтичні радіологи і радіаційні онкологи, які займаються лікуванням злоякісних новоутворів малого таза, добре поінформовані про можливі променеві ушкодження кишечника.

Нами вивчено стан травного тракту 20 пацієнток віком 34–75 років з пізніми променевими ентероколитами, які перебували на лікуванні у клініці ІМР з гістологічно верифікованим діагнозом раку шийки матки (РШМ) або раку тіла матки (РТМ) I–III

стадій та раку яєчників III стадії і отримували променево терапію на ділянку малого таза за стандартизованими методиками. Із 20 обстежених хворих 3 отримували дистанційну γ -терапію, 17 — поєднану променево терапію. Серед обстежених, яким проводили тільки внутріпорожнинне опромінювання, випадків променевого ентероколіту не зафіксовано. Індекс Карновського ≥ 70 .

До спостереження були відібрані пацієнтки з наявністю пізніх променевих ушкоджень у період після закінчення променевої терапії від 4 місяців до 15 років. Діагноз встановлювали на підставі факту радіаційного впливу, загальноклінічних та інструментальних методів дослідження.

У 20 пацієнок з пізніми променевими ускладненнями з боку кишечника було діагностовано хронічну діарею, дисбактеріоз кишечника, порушення всмоктування та атрофію слизової оболонки. У 1 особи з динамічною кишковою непрохідністю виявлено продовження основного захворювання на фоні променевого коліту. Хворій було накладено трансверзостому. Тяжких випадків кровотеч, стенозів, нориць та спайок не виявлено.

Клінічна картина при пізніх променевих ушкодженнях кишечника була зумовлена характером та поширеністю патологічних змін в опромінену сегменті.

Хворі скаржилися на почастищення випорожнень з домішками слизу або стійкі закрепи, тенезми, нудоту, зниження апетиту, метеоризм, болі різної інтенсивності за ходом кишечника, сухість у роті або підвищену саливацію, порушення смаку, зменшення маси тіла.

В основі клініки променевих ушкоджень лежать також зміни ферментативних функцій кишечника, його моторики з розвитком дистонії і дискінезії, синдромів порушеного травлення і всмоктування, порушення бактеріологічного статусу — розвиток дисбактеріозу кишечника.

Внаслідок поганого всмоктування, недостатнього надходження харчових речовин до організму, виділень крові знижується маса тіла, потім розвиваються різноманітні якісні порушення трофіки (дефіцит в організмі заліза, вітамінів, мікроелементів). Можуть утворюватися камені в жовчному міхурі (внаслідок поганого всмоктування жовчних кислот), а також розвиватися сечокам'яна хвороба при оксалурії. У табл. 1 нами наведено частість клінічних симптомів, характерних для обстежених хворих.

Характеризуючи діарею, слід зазначити, що тільки у 1 хворої вона була 2-го ступеня за класифікацією SOMA (частота випорожнень 5–8 разів на добу), у інших 15 хворих відзначали 1-й ступінь (частота випорожнень 2–4 рази на добу); 3-го та 4-го ступенів діареї ми не виявили. У хворих, які скаржилися на закрепи, 1-й (дефекація 3–4 рази на тиждень) та 2-й ступені (дефекація тільки 2 рази на тиждень) зустрічалися однаково часто (по 2 хворих). Абдомінально-больовий синдром спостерігався в усіх хворих і був 1-го ступеня (рідкий та мінімальний) у 9 пацієнтів, 2-го ступеня (періодичний та терпимий) —

Таблиця 1 — Частість клінічних симптомів у хворих з променевими ушкодженнями кишечника

Клінічний симптом	Кількість хворих	
	абс.	%
Діарея	16	80
Поліфекалія	12	60
Зменшення маси тіла	11	55
Зневоднювання	1	5
Метеоризм	20	100
Біль у животі	20	100
Закреп	4	20
Домішки крові у випорожненнях	2	10
Анемія	18	90
Остеопороз	8	40
Остеоартроз	6	30
Судоми	2	10
Жовчокам'яна хвороба	7	35
Сечокам'яна хвороба	2	10
Набряки	1	5
Геморагії	1	5
Гіперпігментація	1	5
Ламкість нігтів	14	70
Випадання волосся	13	65
Периферична невропатія	9	45

Примітка. Всього обстежено 20 пацієнок.

Таблиця 2 — Розподіл хворих за характером супутньої патології

Діагноз	Кількість хворих	
	абс.	%
Хронічний гастрит	11	55
Виразкова хвороба шлунка та 12-палої кишки	3	15
Хронічний холецистит	7	35
Жовчокам'яна хвороба	4	20
Дискінезія ЖВШ	8	40
Персистуючий гепатит	5	25
Хронічний панкреатит	4	20
Хронічний ентероколіт	6	30
Хронічний коліт	3	15
Дисбактеріоз кишечника	6	30
Інфекційні захворювання кишечника	4	20
Функціональні порушення травного тракту	5	25

у 11. Астеновегетативний синдром виявлено в усіх обстежених.

У 95 % випадків (19 осіб) у цих хворих мала місце супутня патологія з боку травного тракту. Розподіл хворих за характером такої патології наведено в табл. 2.

Відомо, що розвиткові променевих ушкоджень кишечника, крім захворювань травного тракту, спри-

яють також недуги ендокринної системи, гіпертонічна хвороба, хірургічні втручання на органах черевної порожнини.

Із 20 обстежених хворих цукровий діабет, або зниження толерантності до вуглеводів, виявлено у 6 (30 %), патологію щитоподібної залози — у 2 (10 %), гіпертонічну хворобу — у 9 (45 %), зайву вагу різного ступеня — у 8 (40 %) хворих. Хірургічні втручання виконані в період від 1 до 30 років до курсу променевої терапії у 12 (60 %) хворих. У 8 (40 %) пацієнтів спостерігали поєднання двох або більше захворювань, наприклад, цукрового діабету із зайвою вагою та гіпертонічною хворобою.

Сьогодні побутує така думка, що пізні променеві ушкодження слизової оболонки травного тракту — це наслідок ранніх променевих ушкоджень. У 16 (80 %) хворих з обстежуваної групи були ранні променеві реакції та ушкодження у вигляді діареї різного ступеня, абдомінально-больового та астеновегетативного синдромів, у 10 з них симптоми розладів з боку травного тракту тривали від часу проведення курсу променевого лікування до теперішнього обстеження.

При лабораторному обстеженні в аналізах крові відзначали зниження показників гемоглобіну до 110 г/л у 18 (90 %) хворих, у 6 (30 %) — знижений вміст загального білка до 62 ммоль/л. Інші показники біохімічного аналізу крові, печінкові проби істотних змін не зазнавали.

Таким чином, клінічні прояви пізніх променевих ентероколітів у обстежених склалися з кишкової диспепсії, абдомінально-больового, астеновегетативного синдромів, синдромів порушеного травлення і всмоктування. У більшості хворих пізнім променевим ушкодженням передували ранні променеві реакції з боку травного тракту та супутня патологія як з боку цього тракту, так і ендокринної й серцево-судинної систем. Загальний стан хворих істотно не був змінений і за шкалою SOMA тяжкість клінічних симптомів не перевищувала 2-го ступеня.

М.В. Купрієнко, А.Г. Кудряшов,
О.Ю. Столярова

*Донецький державний медичний університет
ім. М. Горького,*

Донецький обласний протипухлинний центр

Постпроменеві вагінальні епітеліти та стенози в хворих на рак шийки матки **Post-radiation vaginal epithelitis and stenosis in patients with cervical cancer**

Паралельне морфологічне вивчення цервіковагінальних мазків і біоптатів шийки матки та піхви після променевої терапії (ПТ) з приводу цервікального раку є важливим у двох аспектах [1]. По-перше, правильне розпізнавання клітинних реакцій у піхвових мазках, таких як лейкоцитарна інфільтрація, наявність багатоядерних гігантських клітин, ознак регенерації епітелію та атипичних залозистих епітеліальних клітин допома-

гають уникнути хибнопозитивних діагнозів рецидиву раку [2]. По-друге, кореляція мазків і біопсій дозволяє в динаміці визначити ступінь і швидкість епітеліальної регенерації для своєчасного застосування патогенетично обґрунтованої терапії постпроменевих епітелітів і профілактики стенозу піхви [3].

У жінок із раком шийки матки (РШМ) лікування викликає зміни анатомії і функції піхви. Ефект цих змін залежно від характеру терапії дотепер не відомий [4].

Метою роботи було встановити характер і ступінь клініко-морфологічних змін у стінці піхви у хворих на РШМ при різних варіантах комбінованого лікування.

Було досліджено 186 пацієнок із РШМ, з них 118 одержували різні варіанти комбінованої терапії, що включала передопераційну брахітерапію з сумарною дозою в 20 Гр, радикальну операцію Вертгейма-Мейгса, післяопераційну гамма-терапію СОД до 40–50 Гр. Решта 68 хворих одержували тільки поєднану ПТ відповідно до стадії захворювання.

Було проведено гістологічне вивчення тканини піхви 186 осіб. Шматочки тканини, фіксовані в 10 %-вому розчині нейтрального формаліну, заливали в парафін за стандартною методикою. Виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 5 ± 1 мкм, які потім забарвлювали гематоксиліном та еозином, толуїдиновим синім при рН 5,3, за Верльгоффом, ставили ШК-реакцію. Аналіз зображення здійснювали на універсальному мікроскопі Hund H 500 з телевізійною системою, з'єднаною з персональним комп'ютером 486 DX4 120. Статистична обробка отриманих даних здійснювалася за допомогою програми Excel на комп'ютері OEM IBM PC/AT Pentium.

Морфологічно піхва після ПТ з приводу РШМ зазнає істотних змін залежно від кількох чинників. Це, насамперед, доза отриманої радіації, тривалість терапії, термін від моменту закінчення лікування, вік хворих та індивідуальна чутливість тканин.

Ми визначили найменші макро- й мікроскопічні ушкодження в піхві після передопераційної брахітерапії з приводу РШМ. Макроскопічно в цих пацієнок практично не було виявлено виражених змін з боку стінки піхви. Слизова оболонка була з добре збереженою складчастістю, еластична, соковита, блідо-рожевого кольору. Мікроскопічно стромальні зміни (фіброз і гіаліноз судинних стінок, наявність атипичних фібробластів, дво- та багатоядерних епітеліальних клітин регенераторного типу), характерні для променевого патоморфозу, практично були відсутні. У lamina propria і tunica submucosae на всьому протязі відзначалася помірна гіперемія з нерівномірною екстазією просвіту судин. Водночас спостерігалася розширення лімфатичних судин, супроводжуване набряком, розпушенням і розволокнінням пучків колагенових волокон. У частині судин — картина стазу, дрібні діapedезні крововиливи. Ушкодження стінки судин проявляються набряком і гіперхромією ядер ендотеліоцитів, осередковою дезорганізацією базальної мембрани капілярів у вигляді мукоїдного набряку. В прилеглих колагенових волокнах також

спостерігалася помірна дезорганізація у вигляді нерівномірного накопичення глікопротеїдів і несурьфатованих глікозаміногліканів.

За нашими даними, фонові зміни, що передують у слизовій оболонці піхви, особливо стан епітелію, відіграють особливу роль у розвитку променевого патоморфозу. Вивчення операційного матеріалу після радикальної операції Вертгейма-Мейгса і передопераційної брахітерапії з сумарною дозою 20 Гр показало наявність двох типів змін у слизовій піхви — атрофічного та гіпертрофічного епітелію. Важливо підкреслити, що обидва типи не супроводжуються вираженою імунною клітинною реакцією підслизового шару. Лише в базальному і парабазальному шарі зустрічаються окремі лімфоцити та макрофаги.

Для атрофічного типу радіаційних змін у слизовій піхви характерні одночасне порушення стратифікації шарів і просторової орієнтації ядер стосовно базальної мембрани. Контури клітин через щільне розташування і нашарування однієї на одну практично не визначаються. Цитоплазма клітин місцями забарвлена еозинофільно, місцями ацидофільно, що є проявом гормонального дисбалансу. Про це ж свідчить і порушення розташування клітин різного ступеня диференціювання. Так, між шарами сплюснених клітин з овальними, дуже великими гіпохромними ядрами виявляються клітини витягнуті, з паличкоподібними звитими гіперхромними ядрами. У більшості поверхнево розташованих епітеліоцитів ядра збережені. Однак на окремих ділянках відзначаються ознаки зроговіння і навіть формування рогових мас. У клітинах базального шару зустрічаються окремі мітози.

У поверхневих шарах клітини практично не містять глікоген, що може істотно впливати на рН секреторного піхвового вмісту. У місцях скупчення таких епітеліоцитів поверхневий шар має вигляд сітки або павутиння, утворених різко стовщеною цитоплазматичною мембраною. Створюється враження, що ці клітини загинули, оскільки в них відсутні ядра. Однак на серійних зрізах, а також у розташованих поряд з аналогічними епітеліоцитами виявляються овальні нормо- і гіпохромні овальні ядра. Такі зміни, ймовірно, є проявом адаптаційного радіаційного патоморфозу клітин. Для атрофічного типу вагінального радіаційного епітелію характерні мінімальні альтеративні радіаційні зміни в клітинах базального і шипуватого шарів і більш виражені морфологічні зміни в поверхневих шарах слизової оболонки.

Базальна мембрана при світлооптичному вивченні збережена на великому протязі, ШІК-позитивна. Лише на невеликих відрізках вона нерівномірно стовщена, розпушена, слабо ШІК-позитивна, з помірною метахромазією при забарвленні толуїдиновим синім (рН 5,6), що вказує на часткову деполімеризацію несурьфатованих глікозаміногліканів. Одночасно в цих ділянках відзначається випинання підлеглих сполучнотканинних волокон laminae propriae з формуванням псевдососочкових структур, що створює картину хибного акантозу, оскільки проліфе-

рації епітеліальних клітинних елементів не спостерігається. Разом із тим у результаті променевого впливу процес випинання субепітеліальних тканин з одночасно вираженим акантозом може бути настільки інтенсивним, що утворюються справжні сосочкові структури. На фоні атрофованого епітелію різко збільшується кількість клітин поверхневого подовжнього шару. Клітини поверхневого шару з плоских перетворюються на полігональні і досягають гігантських розмірів. Безліч таких клітин формують псевдобули, однак цитоплазма цих клітин містить глікоген і дисхроматичні ядра. З'явлення подібних ділянок, на наш погляд, є місцевою захисною адекватною реакцією на променевий вплив. На краях подібних сосочкових утворів епітелій атрофований, і такі ділянки нагадують ерозії, що може служити причиною помилкової як макроскопічної, так і гістологічної постановки діагнозу — ерозивно-виразкового радіаційного вагініту.

Для гіперпластичного типу змін епітеліального компонента характерне дифузне нерівномірне стовщення епітеліального покриву слизової піхви. Найбільш вираженим є стовщення за рахунок збільшення кількості клітин проміжного (шипуватого) шару. Як правило, виявляється акантоз. Глибина занурення акантотичних тяжів варіабельна. Спостерігається осередкова проліферація базальних і парабазальних клітин.

У поверхневих шарах проміжного шару відзначається вакуолізація цитоплазми з вираженою гіпохромією та вакуолізацією ядер, що відповідає простій койлоцитарній формі лейкоплакії. У двох спостереженнях нами відзначений поверхневий радіаційний коагуляційний некроз епітелію з частковим відторгненням зовнішнього й проміжного шарів клітин і формуванням поверхневих псевдоерозій. У цих випадках у субепітеліальній тканині спостерігаються повнокров'я й набряк, рясні лімфоїдні та гістіоцитарні інфільтрати. Ймовірно, ці зміни зумовлені індивідуальною підвищеною чутливістю пацієнток до радіаційного впливу.

Порівняльний аналіз структурних змін стінки піхви в 68 пацієнток, що одержували лише поєднану ПТ, показав наявність позитивного кореляційного зв'язку між морфологічними ушкодженнями всіх шарів стінки піхви і СОД. Ми виділили три ступені клініко-морфологічних ушкоджень вагіни — легкий, середній і тяжкий.

Легкий ступінь морфологічних змін спостерігався у всіх (100 %) хворих, що ввійшли до цього дослідження. Для легкого ступеня ушкодження характерним є розвиток альтеративно-проліферативного вагініту, що має нерізко виражені клінічні прояви. Основною морфологічною ознакою його є посилення мітотичного режиму в епітелії, сегментарне ушкодження базальної мембрани і запальна гіперемія субмукозного шару. Щодо волокнистого компонента мукозного й субмукозного шарів слід відзначити, що при легкому ступені ушкодження у структурі колагенових волокон не виявляється істотних змін навіть при поляризаційно-оптичному дослідженні. Отже, при легкому ступені пост-

променевого вагініту структурні зміни оборотні і не вимагають проведення спеціальної терапії.

Перехід легкого в середній ступінь променевих морфологічних змін спостерігався в 34 (50 %) з 68 хворих у середині курсу лікування і характеризувався поєднанням альтеративних і проліферативних процесів різного ступеня вираженості в усіх шарах стінки піхви матки. В епітеліальному компоненті слизового шару найчастіше виявлялася дисплазія середнього і навіть тяжкого ступеня, спостережувана в усіх її шарах. Найбільший атипизм і поліморфізм клітин був у базальному шарі, що проявлялося збільшенням ядерно-цитоплазматичного відношення за рахунок зростання середньої довжини перетину ядер епітеліальних клітин. Показники мітотичного й апоптотичного індексів практично однакові, що свідчить про значний клітинний дисбаланс і появлення неповноцінних (атипових) клітинних пулів під впливом іонізуювального опромінювання. Разом із тим на великому протязі паросткового шару клітини зберігають свою структуру, що створює передумови для репаративних процесів.

Тяжкий ступінь променевих ушкоджень у піхві ми спостерігали наприкінці лікування в 23 (33,8 %) з 68 обстежених. При гінекологічному огляді піхва була у вигляді вузької трубки з ригідними стінками, представленими фіброзною тканиною з білуватою сухою поверхнею без піхвового виділення і практично повною відсутністю складчастості. При цьому ступені постпроменевого вагініту спостерігалася атрофія слизової оболонки з дисплазією епітелію різного ступеня й запалення мукозного та субмукозного шарів гнійного і гнійно-некротичного характеру. Ці зміни розвивалися на фоні значного зниження місцевих імунних реакцій. На окремих ділянках слизової відзначено з'явлення справжніх ерозій. При виразково-некротичній формі радіаційного вагініту спостерігалася повне відторгнення зроговілих шарів слизової оболонки. Навколо таких ділянок шари зроговілого епітелію були інфільтровані нейтрофільними ПМЯЛ і формували абсцеси досить великих розмірів, які іноді можна побачити неозброєним оком. У даній групі хворих на фоні відносно збереженого гуморального імунітету спостерігалася зниження місцевого клітинного імунітету, що супроводжувалося розвитком тяжких гнійних і гнійно-некротичних ускладнень. При тяжкому ступені спостерігалася значне ушкодження колагенових волокон. Це виражалося в різкому зниженні анізотропії колагенових волокон аж до повної втрати ними подвійної променезаломлюваності, зокрема, в ділянках фібриноідного некрозу. Також відбувається активація фібробластів і формування нових колагенових волокон. Результатом тяжкого ступеня радіаційного вагініту практично у всіх спостереженнях є формування рубцевої сполучної тканини, що є структурною основою для стенозу провіту вагіни.

Заходами профілактики зазначених вище променевих реакцій, ушкоджень та їх ускладнень повинно бути урахування топографо-анатомічних відношень між

ураженим пухлиною органом і навколишніми тканинами; адекватне до конкретних умов фракціонування дози випромінювання; проведення протизапальної терапії, спрямоване на профілактику променевих ускладнень.

Розробка клініко-морфологічних діагностичних критеріїв розвитку променевих ускладнень дозволяє прогнозувати і вчасно проводити комплекс профілактичних заходів, спрямованих на їх усунення.

Література

1. Resbeut M.R., Alzieu C., Gonzague-Casabianca L. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2001. — Vol. 50, № 4. — P. 873–881.
2. Shield P.W. // *Diagn. Cytopathol.* — 1995. — Vol. 13, № 2. — P. 107–119.
3. Семикоз Н.Г., Шлопов В.Г. *Променевий патоморфоз органів і тканин малого таза при лікуванні раку тіла та шийки матки.* — Донецьк: Kimic, 2000. — 148 с.
4. Briner D.W., Lanciano R., Keegan M. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1993. — Vol. 27, № 4. — P. 825–830.

Д.С. Мечев, О.В. Щербіна,
М.В. Крушинський, Н.І. Полякова
*Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,
Київська міська онкологічна лікарня*

Поєднана радіонуклідно-медикаментозна терапія хворих на рак передміхурової залози з множинними метастазами в скелет

Combined radionuclide-drug therapy for prostate cancer with multiple metastases to the skeleton

Метою нашої роботи був аналіз ефективності лікування хворих на рак передміхурової залози з множинними метастазами в скелет запропонованим нами способом, який включає ефективну комбінацію радіофармпрепаратів із тропністю до кісткових метастазів, ендокринну терапію, бісфосфонати, цитопротектори етіолу та при необхідності — дистанційну променевою терапію.

Запропонований нами спосіб передбачає 2 етапи поєданого радіонуклідно-медикаментозного впливу на хворого на рак передміхурової залози з множинними метастазами в скелет загальною тривалістю близько 11 місяців.

На 1-му етапі проводили радіонуклідно-медикаментозну терапію з використанням радіофармпрепарату (РФП) ^{32}P у формі двозаміщеного натрію фосфату ($\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$) із сумарною активністю 400–450 МБк. Його вводили перорально в два прийоми з інтервалом 7 днів, разова активність становила 200–225 МБк. За 15 хвилин до прийому кожної лікувальної активності ^{32}P з метою селективного захисту здорових тканин від цитотоксичної дії йонізуювального випромінювання хворому вводили внутрішньо 500 мг етіолу (аміфостину). Етіол — це відомий цитопротектор широкого спектра дії, який з успіхом використовують при хемопроменевій і радіонуклідній терапії в онкології [9].

За наявності вираженого локального больового синдрому додатково до радіонуклідного впливу на *locus minoris resistentia* в кістках проводили курс телегамматерапії в сумарній дозі 30–35 Гр (15–20 сеансів лікувальними фракціями по 2–3 Гр). У медикаментозну терапію входили андрокур (ципротерону ацетат) — по 50 мг (1 таблетка) 2 рази на день протягом 3,5 місяця (при лікуванні хворих, яким попередньо виконано двобічну орхіектомію); бонифос — 6 %-вий розчин (натрію клодронат) — по 5,0 мл внутрієнно крапельно в 500 мл ізотонічного розчину натрію хлориду або 5 %-вого розчину глюкози протягом 5 днів; потім по 800 мг (2 капсули) 2 рази на день (сумарно в день 1600 мг) протягом 100 днів.

Тривалість 1-го етапу лікування становила близько 4,5 місяця. На 2-му етапі проводили радіонуклідно-медикаментозну терапію з використанням радіофармпрепарату ^{89}Sr у формі стронцію хлориду активністю 150 МБк. Хворому вводили її внутрієнно одномоментно. За 15 хвилин до прийому лікувальної активності ^{89}Sr , з метою селективного захисту здорових тканин від цитотоксичної дії йонізувального випромінювання, хворому вводили внутрієнно 500 мг етіолу (аміфостину). За наявності вираженого локального больового синдрому на *locus minoris resistentia* у кістках додатково до радіонуклідного впливу проводили курс телегамматерапії в сумарній дозі 30–35 Гр (15–20 сеансів лікувальними фракціями по 2–3 Гр). Медикаментозна терапія охоплювала касодекс (бікалутамід) — по 50 мг (1 таблетка) 1 раз на день протягом 6 місяців (при лікуванні хворих, яким попередньо виконано двобічну орхіектомію); кальцемін — по 1 таблетці 2 рази на день протягом 6 місяців; зомету (золендронову кислоту) — по 4 мг внутрієнно крапельно в 50 мл ізотонічного розчину натрію хлориду 1 раз на місяць; на курс лікування 6 введень препарату.

Тривалість 2-го етапу лікування становила близько 6,5 місяця.

Перед кожним етапом радіонуклідно-медикаментозної терапії хворим проводили такий комплекс обов'язкових лабораторних і спеціальних діагностичних досліджень: аналіз крові (загальний + визначення рівня кальцію); остеосцинтиграфію, при необхідності — ОФЕКТ; рентгенографію органів грудної порожнини; ультразвукову діагностику органів черевної порожнини.

Всього запропонованим способом проліковано 27 хворих на рак передміхурової залози з множинними метастазами в скелет. Оцінку ефективності лікування і якості життя пацієнтів проводили за допомогою інструментальних методів (остеосцинтиграфія, ОФЕКТ із фосфатами, міченими технецієм, при необхідності — МРТ), а також за шкалою Карновського. При ефективному лікуванні зменшувалася інтенсивність накопичування РФП, а також кількість осередків з його

гіперфіксацією на сцинтиграмах та емісійних томограмах. Ефект лікування оцінювали як добрий при 60–100 % за шкалою Карновського, як частковий — при 40–50 %, без ефекту — при 10–30 %.

До початку лікування в усіх хворих визначалося 5 і більше метастатичних осередків, найчастіше в поперековому та крижовому відділах хребта і кістках таза. Якість життя за шкалою Карновського становила у 16 осіб — 30 %, у 11 — 40 %. Після двох етапів поєднаної радіонуклідно-медикаментозної терапії у 24 із 27 пацієнтів (88,9 %) досягнуто доброго ефекту лікування. Якість життя зросла до 60–90 % за шкалою Карновського і становила: 60 % — у 6, 70 % — 9, 80 % — 7, 90 % — 2 хворих. При проведенні радіонуклідних досліджень скелета спостерігали значне зниження рівнів накопичення РФП та відзначали зменшення кількості осередків із гіперфіксацією препарату.

У 3 хворих досягнуто часткового ефекту: у 1 якість життя зросла з 30 до 50 % за шкалою Карновського, у 2 — з 30 до 40 %. На сцинтиграмах не відзначалось зменшення кількості метастатичних осередків, інтенсивність накопичування РФП зменшувалася незначно.

Прикладом конкретного застосування поєднаної радіонуклідно-медикаментозної терапії є історія хворого № 3166 та 8292. Хворий С. (історія хвороби № 3166), 1946 року народження, був госпіталізований у радіологічне відділення відкритих ізотопів Київської міської онкологічної лікарні 7.03.2002 р. Діагноз: рак передміхурової залози, стан після двобічної орхіектомії (24.01.2002 р.), множинні метастази в скелет (сідничні, лобкові кістки, хребці грудного та поперекового відділів хребта), стадія IV, клінічна група 2 (T2 N0 M1). Патогістологічний висновок № 21671-72 від 19.10.2000 р. — аденокарцинома. За час перебування у відділенні хворий С. одержав сумарно 438,8 МБк ^{32}P , а також курс телегамматерапії на 8 — 12 грудні хребці і праву половину кісток таза (30 Гр). Кожному прийому ^{32}P передувало внутрієнне введення за 15 хвилин 500 мг етіолу. Аналізи крові (в динаміці): 6.03.2002 р. — гемоглобін — 101 г/л, лейкоцити — $6,4 \times 10^9$ /л, швидкість осідання еритроцитів — 54 мм/год; 13.03.2002 р. — гемоглобін — 101 г/л, лейкоцити — $4,5 \times 10^9$ /л, швидкість осідання еритроцитів — 36 мм/год; 20.03.2002 — гемоглобін — 101 г/л, лейкоцити — $4,3 \times 10^9$ /л, швидкість осідання еритроцитів — 29 мм/год; 26.03.2002 р. — гемоглобін — 108 г/л, лейкоцити — $5,1 \times 10^9$ /л, швидкість осідання еритроцитів — 25 мм/год. Хворого було виписано додому в задовільному стані для продовження медикаментозної терапії (андрокур, бонифос) амбулаторно.

Вдруге цього пацієнта було госпіталізовано у радіологічне відділення відкритих ізотопів 25.06.2002 р. (історія хвороби № 8292). Діагноз: рак передміху-

рової залози, стан після двобічної орхіектомії (24.01.2002 р.), множинні метастази в скелет, стадія IV, клінічна група 2 (T2 N0 M1). За час перебування у відділенні хворий С. одержав 150 МБк ^{89}Sr , а також курс телегамматерапії на праву та ліву сідничні кістки (30 Гр). Прийому ^{89}Sr передувало внутрішнє введення за 15 хвилин 500 мг етіолу. Аналізи крові (в динаміці): 25.06.2002 р. — гемоглобін — 119 г/л, лейкоцити — $4,6 \times 10^9$ /л, швидкість осідання еритроцитів — 28 мм/год; 3.07.2002 р. — гемоглобін — 114 г/л, лейкоцити — $5,2 \times 10^9$ /л, швидкість осідання еритроцитів — 25 мм/год; 10.07.2002 р. — гемоглобін — 103 г/л, лейкоцити — $4,8 \times 10^9$ /л, швидкість осідання еритроцитів — 20 мм/год; 20.07.2002 р. — гемоглобін — 112 г/л, лейкоцити — $4,2 \times 10^9$ /л, швидкість осідання еритроцитів — 18 мм/год. Хворого виписано додому 18.07.2002 р. у задовільному стані, біль у кістках повністю купіровано, нормалізовано сон та апетит. Амбулаторно хворий продовжив медикаментозну терапію (зомета, касодекс, кальцеїн) і перебував під нашим спостереженням більше року; на березень 2003 р. стан за шкалою Карновського оцінювався 80 %.

Завдяки безпосередньому впливу β -випромінення на пухлинні клітини відбувається їх загибель, зниження мітотичної активності, завдяки чому уповільнюється прогресування кісткових метастазів, настає стабілізація наявних змін, у ряді випадків спостерігається регресія метастазів, що виявляється при проведенні остеосцинтиграфії та магнітнорезонансної томографії. Завдяки ендокринній терапії досягається депривація андрогенної стимуляції пухлинних клітин. Бісфосфонати гальмують активність остеокластів, завдяки чому різко зменшується резорбція кісткової тканини. Етіол як селективний цитопротектор широкого спектра різко знижує гемато-, нефро-, гепатотоксичність променевої і радіонуклідної терапії. Комплексне застосування цих препаратів приводить до вираженого клінічного ефекту.

Таким чином, поєднана радіонуклідно-медикаментозна терапія — ефективний спосіб системного лікування хворих на рак передміхурової залози з множинними метастазами в скелет. При необхідності (за наявності вираженого локального больового синдрому у кістках) проводять додатково до радіонуклідного впливу курс телегамматерапії в сумарній дозі 30–35 Гр. Результатом лікування є підвищення тривалості та якості життя пацієнтів.

Необхідні подальші дослідження в цьому напрямку, що включали б у себе вивчення інших остеотропних препаратів для радіонуклідної терапії — ^{153}Sm , ^{186}Re , ^{188}Re , $^{117\text{m}}\text{Sn}$ та ефективності їх застосування у хворих на рак передміхурової залози, а також удосконалення ефективних схем лікування з використанням радіонуклідної та медикаментозної терапії.

И.И. Минайло, Г.В. Муравская, Н.А. Артемова, Р.М. Смолякова, Т.А. Кузнецова, Т.В. Трухачева, Е.В. Кравченко

ГУ «НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (г. Минск, Беларусь),

ОАО «Белмедпрепараты»,

Белорусский республиканский фонд фундаментальных исследований

Влияние нового медикаментозного комплекса, предназначенного для лечения постлучевых пульмонитов, на показатели клеточной реактивности крови онкологических больных

The influence of new drug complex for treatment of radiation pulmonitis on cellular reactivity in cancer patients

Лучевые повреждения легких возникают в связи с тем, что толерантность легочной ткани к лучевым воздействиям находится в пределах 35–40 Гр, а при лечении злокачественных опухолей используют суммарные очаговые дозы (СОД) порядка 60–80 Гр [1, 2]. Механизм развития посттерапевтических повреждений легких обусловлен многими факторами. В основе развития постлучевых пульмонитов лежит нарушение проницаемости сосудов с дистрофическими изменениями пневмоцитов и последующим интерстициальным отеком, кровоизлияниями, стазом и экссудацией. Это, в свою очередь, приводит к нарушениям адаптационно-компенсаторных возможностей организма и развитию неспецифической клеточной реактивности со значительной клинико-лабораторной вариабельностью показателей гомеостаза больных [3].

В ГУ НИИО МР им. Н.Н. Александрова совместно с ОАО «Белмедпрепараты» разработан новый медикаментозный комплекс, предусматривающий укрепление стенок сосудов, ликвидацию инфекционного процесса в легких, улучшение проходимости бронхов, повышение защитных сил организма, профилактику развития легочно-сердечной недостаточности, репарацию постлучевых повреждений. Комплекс включает кровезаменитель и активатор микроциркуляции неорондекс; цитопротектор биен; индуктор лейкоцитарной реакции натрия нуклеинат и энтеросорбент углесорб.

Целью нашей работы было оценить влияние разработанного медикаментозного комплекса на показатели клеточной реактивности крови онкологических больных при лечении постлучевых пульмонитов.

Материалом исследования стали результаты клинико-лабораторного изучения показателей периферической крови у 19 онкологических больных (основная группа) до и после лечения постлучевых пульмонитов с помощью разработанного медикаментозного комплекса, а также 20 здоровых лиц такого же возраста и пола.

Курс лечения медикаментозным комплексом проводили в течение 10 дней по следующей схеме:

1. Энтеросорбент углесорб из расчета 1 табл. на 20 кг веса за 2 часа до завтрака и через 2 часа после ужина.
2. Натрия нуклеинат — по 0,1 г 3 раза в день за 30 минут до еды.
3. Биен — по 0,2 г 3 раза в день во время еды.
4. Неорондекс — внутривенно по 400,0 мл в день в течение 5 дней.

Критериями оценки клеточных тестов реактивности служили:

лейкоцитарный индекс интоксикации по Я.Я. Кальф-Калифу (ЛИИ);
индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ);
индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ);
лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ);
индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ) [4].

Структурно-динамические характеристики плазматических мембран эритроцитов оценивали по спектрам электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) с использованием в качестве спиновых зондов 5-, 12-доксилстеариновых кислот фирмы «Sigma». В процессе лечения изучали параметры удельной емкости мембраны в области белок-липидных контактов (C_1) и фосфолипидного бислоя (C_2), показатель упорядоченности (S). Параметры рассчитывали по общепринятому методу [5]. Сорбционную способность эритроцитов определяли по спектру поглощения красителя метиленового синего.

В результате проведения 522 исследований интегральных показателей гемограммы, представленных в таблице, установлено, что у больных с постлучевыми пневмониями понижались функции эффекторных клеток и развивались неспецифические иммунологические нарушения макрофагально-микрофагальной системы с преобладанием воспалительного процесса и снижением иммунологической реактивности, что сопровождается усилением процессов гиперчувствительности замедленного типа.

Показатели клеточной реактивности крови у больных с постлучевыми пневмониями в динамике лечения медикаментозным комплексом

Показатель	Группа		
	больные с пневмонитом		референтная (III)
	до лечения (I)	после лечения (II)	
ЛИИ	3,42 ± 0,14* **	2,25 ± 0,18	1,63 ± 0,24
ИСЛ	4,56 ± 0,13* **	2,74 ± 0,12	2,48 ± 0,19
ИЛСОЭ	2,81 ± 0,15*	2,14 ± 0,18	1,76 ± 0,20
ИЛГ	1,29 ± 0,12* **	2,63 ± 0,13	3,76 ± 0,14
ИСНЛ	3,08 ± 0,25*	2,75 ± 0,28	2,56 ± 0,12
ССЭ, %	46,8 ± 0,36* **	40,3 ± 0,27	39,7 ± 0,32
C_1 , отн. ед.	0,734 ± 0,018*	0,976 ± 0,012	1,243 ± 0,15
C_2 , отн. ед.	0,529 ± 0,020* **	0,345 ± 0,016	0,235 ± 0,01
S, усл. ед.	0,678 ± 0,017* **	0,623 ± 0,023	0,545 ± 0,013

Примечание. Различия статистически достоверны между группами; * — I и III ($p < 0,05$); ** — I и II ($p < 0,05$).

Кроме того, у пациентов с посттерапевтическими повреждениями легких отмечена интенсификация процессов тканевого распада. Исследование структурно-функциональных характеристик клеточного пула эритроцитов у больных с пневмониями выявило статистически значимое уменьшение связывающей способности плазматической мембраны в области белок-липидных контактов при параллельном увеличении ее в области фосфолипидного бислоя. Перераспределение сорбционной способности мембраны клеток крови эритроцитарной популяции при развитии постлучевых пневмонитов свидетельствует об изменении топографии поверхностного заряда и рельефа поверхности мембран. Увеличение связывающей способности мембран эритроцитов в области фосфолипидного бислоя, а также значений параметра упорядоченности свидетельствует о перестройке липидной части мембраны и возрастании ее микровязкости, что происходит как за счет сорбции на ее поверхности эндотоксинов, так и за счет интенсификации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в структурно-дестабилизированных мембранах при развитии постлучевого повреждения в легком. Эти последние процессы приводят к накоплению в мембранах продуктов ПОЛ и увеличению сил межмолекулярного сцепления путем образования швиков между молекулярными составляющими белковой и липидной областей мембраны.

Эффективность лечения посттерапевтических повреждений легких оценивали по динамике субъективного состояния больных и объективным рентгенологическим изменениям картины постлучевого пневмонита через один месяц после завершения лечения. После проведения специального лечения с использованием медикаментозного комплекса субъективный эффект отмечен у 79 % больных. Рентгенологически определяемый эффект лечения выявлен у 89 % пациентов, получивших медикаментозный комплекс. Положительная динамика заключалась в уменьшении инфильтрации легочной ткани как в размерах, так и по интенсивности, улучшении вентиляции легочной ткани.

Сопоставление клинических данных с гематологическими интегральными клеточными тестами реактивности показало, что использование разработанного медикаментозного комплекса в лечении больных с посттерапевтическими пневмониями снижает интенсивность процессов тканевого распада (ЛИИ) в 1,5 раза, что коррелирует с цитопротекторным и репаративным механизмом действия биена. Исследованиями, проведенными в динамике лечения, установлено статистически значимое уменьшение у 85 % больных воспалительной реакции (ИСЛ) в 1,7 раза, что отражает прямую корреляционную связь с рентгенологическими данными. Лечебный эффект используемого комплекса у больных с пневмониями сопряжен с индукцией лейкоцитарной реакции (ИЛСОЭ), повышением иммунологической реактивно-

сти (ИЛГ) и эффекторных звеньев неспецифической и специфической защиты организма (ИСНЛ) в среднем на $22,3 \pm 3,4$ %. В результате проведенного лечения у 74 % больных достоверно снизилась связывающая способность мембраны в области фосфолипидного слоя на $31,6 \pm 2,5$ % и его упорядоченность на $12,5 \pm 1,9$ %. Выявленные изменения коррелируют с улучшением субъективного клинического состояния больных и клинико-лабораторных показателей интоксикации. Изменения связывающей и сорбционной способностей фосфолипидного бислоя по упорядоченности и микровязкости после лечения разработанным медикаментозным комплексом могут указывать как на сорбцию мембранотропных эндотоксинов поверхностью мембран эритроцитов, так и на снижение в результате лечения процессов перекисного окисления липидов в мембране эритроцитов. После лечения медикаментозным комплексом происходит десорбция эндотоксинов различной природы с поверхности клеточных мембран, что не только оказывает детоксикационный эффект, но и улучшает функциональные возможности эритроцитов, в том числе реологические и микроциркуляторные свойства периферической крови.

Таким образом, лечение медикаментозным комплексом больных с посттерапевтическими повреждениями легких позволяет получить субъективный эффект у 79 % из них, рентгенологически определяемый объективный эффект — у 89 %. При использовании медикаментозного комплекса в лечении больных с постлучевыми пульмонитами можно ослабить процессы тканевой деструкции и воспаления, повысить иммунологическую реактивность и адаптационно-компенсаторные возможности организма, уменьшить интенсивность процессов окислительного фосфорилирования в мембранах эритроцитов, снизить микровязкость фосфолипидного бислоя, повысить функциональную активность эритроцитов периферической крови.

Такие результаты позволяют считать целесообразным продолжение накопления клинических наблюдений по применению нового медикаментозного комплекса у онкологических больных с посттерапевтическими пульмонитами.

Литература

1. Голдобенко Г.В., Канаев С.В. // *Вопр. онкол.* — 1997. — Т. 43, № 5. — С. 481–487.
2. Киселева Е.С., Голдобенко Г.В., Канаев С.В. и др. *Лучевая терапия злокачественных опухолей: Рук-во для врачей / Под ред. Е.С. Киселевой.* — М.: Медицина, 1996. — 464 с.
3. Дронова Т.А., Дронов С.П., Скопин Д.Е. // *Эфферент. тер.* — 2002. — Т. 8, № 3. — С. 51–56.
4. Мустафина Ж.Г., Краморенко Ю.С., Кобцева В.Ю. // *Клин. лаб. диагност.* — 1999. — № 5. — С. 47–48.
5. Смолякова Р.М. *Биофизические параметры эндотоксикоза у онкологических больных // Достижения медицинской науки Беларуси.* — Минск, 2002. — С. 20–21.

Г.В. Муравская, Н.А. Артемова,
И.И. Минайло, Г.Д. Голуб
ГУ «НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (г. Минск, Беларусь)

Метод поэтапной смены режимов фракционирования дозы у неоперабельных больных эпидермоидным раком легкого **Staged change of regimens for dose fractionation in inoperable epidermoid lung cancer**

Более 20 лет тому назад многочисленные радиобиологические исследования позволили сформировать представление об «идеальной» лучевой терапии (ЛТ), которая, учитывая кинетические закономерности индивидуального роста и развития опухоли, обеспечила бы существенное расширение радиотерапевтического интервала (усиление повреждающего действия облучения на опухоль и снижение его на близлежащие нормальные ткани).

Теоретически «идеальная» ЛТ солидных опухолей предусматривает максимально возможное повреждение оксигенированных опухолевых клеток путем подведения нескольких фракций высоких доз (порядка 4–6 Гр) с интервалом в 24 часа, что обеспечивает снижение репарации опухолевых клеток, задержку их репопуляции и перераспределение клеток по фазам клеточного цикла. В результате реоксигенации доля ранее находившихся в условиях гипоксии опухолевых клеток, благодаря повышению их радиочувствительности, призвана обеспечить больший эффект облучения, продолжающегося в традиционном режиме.

Вышеприведенные предпосылки послужили основой разработки метода поэтапной смены режима укрупненного и традиционного фракционирования дозы во времени [1].

Первым учреждением, где этот метод был не только разработан, но и широко апробирован в клинических условиях при опухолях различных локализаций, является ГУ «НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» [2, 3].

Известно, что настоятельной необходимостью для выработки практических рекомендаций по применению наиболее эффективных методов ЛТ онкологических больных является широкая клиническая апробация выявляемых радиобиологических закономерностей. В настоящем исследовании впервые описаны весьма репрезентативные по численности (137) и срокам наблюдений (судьба всех больных прослежена свыше 5 лет) данные о результатах применения ЛТ методом поэтапной смены режимов фракционирования дозы во времени.

Целью исследования было путем сравнения результатов использования двух методов ЛТ — традиционного и поэтапной смены режимов фракционирования дозы — у неоперабельных больных эпи-

Таблица 1 — Объективный эффект лечения у больных ЭРЛ в зависимости от методики ЛТ

Больные		Объективный эффект							
		полная резорбция		резорбция > 50 %		резорбция < 50 %		без эффекта	
группа	количество	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Контрольная	301	30	10 ± 2	107	35 ± 3	107	35 ± 3	57	20 ± 2
Основная	137	24	18 ± 3	32	23 ± 3	48	35 ± 4	33	24 ± 4

Таблица 2 — Выживаемость больных в зависимости от метода ЛТ

Больные		Выживаемость, %			
группа	количество	1 год	2 года	3 года	5 лет
Контрольная	301	54 ± 3	20 ± 2	10 ± 2	5 ± 1
Основная	137	61 ± 4	22 ± 3	11 ± 3	5 ± 2

дермоидным раком легкого (ЭРЛ) выявить наиболее эффективный из них.

Материалом исследования явились результаты лечения 438 лиц с неоперабельным ЭРЛ. Все включенные в исследование больные были мужчины, средний возраст которых составлял 57–59 лет. Преобладала центральная локализация опухолевого процесса и высоко- и умереннодифференцированная формы ЭРЛ.

Отмечено более частое метастатическое поражение лимфатических узлов средостения у больных основной группы по сравнению с контрольной. Наиболее распространенные стадии заболевания T2 N2 M0 и T3 N2 M0 зарегистрированы у 14 % больных контрольной и 27 % основной группы.

Все пациенты получали ЛТ по расщепленному курсу в два этапа (с 3-недельным перерывом) до суммарной очаговой дозы (СОД), изоэквивалентной 60–64 Гр. Контрольную группу составили больные (301 чел.), получавшие ЛТ в традиционном режиме разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр; СОД на I этапе составляла 36–40 Гр, на II — соответственно 34–30 Гр. Основную группу составили лица с ЭРЛ (137), получавшие ЛТ методом поэтапной смены режимов фракционирования дозы: на I этапе РОД 4 Гр, СОД 20 Гр (изоэквивалентна дозе 30 Гр при традиционном режиме фракционирования), на II этапе — РОД 2 Гр, СОД 40 Гр.

Непосредственный объективный эффект проведенного лечения оценивался по данным рентгенологического, бронхоскопического и морфологического методов исследования, проводимых до начала ЛТ и через 1,5 месяца после ее завершения. Результаты непосредственного объективного эффекта различных вариантов лучевого лечения больных представлены в табл. 1.

Данные, представленные в табл. 1, свидетельствуют о том, что показатели частоты полной резорбции опухоли (18 ± 3 %) у больных, получавших ЛТ методом поэтапной смены режимов фракционирования дозы, статистически достоверно отличаются от ана-

логичных показателей контрольной группы (10 ± 2 %). В то же время не наблюдается увеличения частоты лучевых реакций со стороны здоровых тканей легкого. Постлучевые пневмониты зарегистрированы у 43 ± 4 % пациентов контрольной и 46 ± 5 % основной групп.

Все включенные в исследование получили лечение свыше 5 лет назад.

Приведенные в табл. 2 данные свидетельствуют об идентичности показателей выживаемости больных ЭРЛ при применении нетрадиционного и традиционного режимов фракционирования дозы ЛТ, даже несмотря на то, что пациенты основной группы отличались наиболее неблагоприятными прогностическими признаками.

Таким образом, применение метода поэтапной смены режимов фракционирования дозы обеспечивает, по сравнению с традиционным вариантом ЛТ, идентичные показатели выживаемости, частоты постлучевых осложнений, позволяя добиться увеличения частоты полной резорбции опухоли (18 ± 3 % против 10 ± 2 %) и сократить общую продолжительность лечения. Проведенное исследование показало возможность и целесообразность применения разработанного метода поэтапной смены режимов фракционирования дозы в качестве альтернативы традиционному варианту облучения.

Литература

1. Муравская Г.В. Метод поэтапной смены режимов фракционирования дозы облучения в комбинированном и лучевом лечении онкологических больных (рак молочной железы и легкого): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1986. — 42 с.
2. Артемова Н.А. Возможности лучевого лечения больных местно-распространенным раком легкого, выявленным при пробной торакотомии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1987. — 21 с.
3. Минайло И.И. Комплексное лечение неоперабельных больных эпидермоидным раком легкого с применением нетрадиционных вариантов лучевой терапии, полихимиотерапии и иммунокоррекции с учетом факторов прогноза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Минск, 1998. — 23 с.

О.А. Новосельская, Р.М. Смолякова,
И.И. Минайло, Н.А. Артемова,
Г.В. Муравская

ГУ «НИИ онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова» (г. Минск, Беларусь),
Белорусский республиканский фонд
фундаментальных исследований

Первый опыт применения энтеросорбента «Углесорб» для профилактики постлучевых пульмонитов

First experience of Uglesorb application in prevention of post-radiation pulmonitis

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) занимает одно из ведущих мест среди причин смертности от злокачественных новообразований. При местнораспространенных формах НМРЛ основным методом является лучевое или химиолучевое лечение. Однако осуществление современных радикальных программ дистанционной лучевой терапии, предусматривающих облучение относительно больших объемов тканей и подведение к опухоли высоких уровней поглощенных доз, а также использование адъювантной полихимиотерапии существенно увеличивает риск развития посттерапевтических повреждений и в значительной степени ухудшает качество жизни больных [1–3].

В качестве эффективных агентов, предохраняющих нормальные ткани от повреждающих воздействий лучевой терапии (ЛТ), представляется целесообразным использовать энтеросорбенты, позволяющие увеличить естественное выведение промежуточных продуктов деградации и деструкции и снизить побочный токсемический синдром у данной категории больных. Разработанное в НИИ физико-химических проблем БГУ новое производное целлюлозы — «Углесорб» — распадается в 10–100 раз быстрее, чем остальные известные угольные таблетки. Комбинированный углеродный энтеросорбент «Углесорб» обладает высокими сорбционными и кинетическими свойствами по отношению к биологически активным веществам в широком диапазоне молярных масс и концентраций, способствует снижению содержания радионуклидов в организме (1 табл. снижает удельную радиационную активность на 10–20 Бк/кг), что позволяет считать целесообразным его использование в профилактике и лечении постлучевых повреждений.

Основной внеклеточной системой связывания различных по химической природе веществ и эндогенных токсинов, а также их транспорта к органам естественной биотрансформации (печень) и выведения (почки) является сывороточный альбумин человека (САЧ) [4–6]. Изучение конформационного состояния и связывающей способности САЧ в динамике ЛТ позволяет произвести интегральную оценку эффективности применения энтеросорбции в схемах лечения больных НМРЛ.

Целью исследования явилась оценка применения энтеросорбента «Углесорб» для профилактики развития постлучевых пульмонитов у больных НМРЛ.

В исследование включено 22 больных НМРЛ II–III ст., которым была проведена ЛТ в нетрадиционном варианте — методом поэтапной смены режимов укрупненного и традиционного фракционирования дозы с 3–4-недельным перерывом в середине лечения. На I этапе ЛТ РОД лучевого воздействия составила 4 Гр × 7 фракций, СОД — 28 Гр, что изоэквивалентно 40 Гр, подведенным в режиме классического фракционирования дозы. На II этапе ЛТ — РОД 2 Гр × 15 фракций, СОД — 30 Гр. Суммарная доза всего курса лучевого воздействия 58 Гр является изоэквивалентной дозе 64–66 Гр, подводимой в традиционном режиме.

Исследуемые больные были разделены на две группы. Больные 1-й группы (11) получили только лучевое лечение, тогда как больным 2-й группы (11) ЛТ проводилась на фоне приема энтеросорбента «Углесорб», который применялся в процессе всего курса лучевого лечения из расчета 1 таблетка на 20 кг веса больного.

Методом зондовой электронной парамагнитно-резонансной (ЭПР) спектроскопии исследованы отдельные физико-химические параметры конформационно-динамического состояния и связывающей способности САЧ: удельная емкость 1-го (C_1) и 2-го (C_2) центров связывания, внутримолекулярные объемы 1-го (V_1) и 2-го (V_2) центров, конформационная подвижность (ширина центральной — ШЦЛ₁, высокополевой — ШВЛ₁, низкополевой — ШНЛ₁ спектральных линий) в 1-м и 2-м (ШЦЛ₂, ШВЛ₂, ШНЛ₂) центрах, интегральный ЭПР-параметр альфа (ЭПР- α). Метод определения и расчета параметров спектров ЭПР нитроксильных зондов, иммобилизованных в центрах связывания САЧ, представлен в работах [7, 8]. В качестве спинового зонда использовалась 16-доксилстеариновая кислота (16-ДСК) фирмы «Sigma».

В процессе приема таблеток «Углесорб» побочных реакций у больных НМРЛ не наблюдалось. При контрольном рентгенологическом исследовании во 2-й группе больных через 1,5 мес. после проведения ЛТ появление острых пульмонитов регистрировалось в 30,8 % случаев, тогда как в 1-й группе — в 38 %.

Сравнительный анализ выполненных исследований показал, что проведение ЛТ по радикальной программе сопровождалось неспецифической рекомбинацией структурно-динамического состояния САЧ в исследуемых группах пациентов с НМРЛ. В ходе выполнения ЛТ у больных НМРЛ установлено уменьшение удельных емкостей 1-го и 2-го центров связывания молекул САЧ, что свидетельствует о повышенной сорбции центрами связывания продуктов незавершенного метаболизма и радионуклидов (таблица).

Пролонгированное применение энтеросорбента в динамике радиотерапии способствовало повышению емкости 1-го центра связывания сывороточного аль-

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	перед ЛТ	после ЛТ	перед ЛТ	после ЛТ
C_1 , отн. ед.	0,641 ± 0,02	0,608 ± 0,06	0,642 ± 0,03	0,639 ± 0,06*
C_2 , отн. ед.	0,339 ± 0,09	0,306 ± 0,04	0,338 ± 0,07	0,322 ± 0,09*
V_1 , э	16,202 ± 0,24	16,017 ± 0,28	16,211 ± 0,23	16,106 ± 0,29*
V_2 , э	14,723 ± 0,19	14,552 ± 0,14	14,726 ± 0,25	14,687 ± 0,21*
ШВЛ ₁ , э	3,467 ± 0,31	3,619 ± 0,23	3,481 ± 0,25	3,527 ± 0,27*
ШЦЛ ₁ , э	2,481 ± 0,11	2,571 ± 0,13	2,471 ± 0,16	2,499 ± 0,20*
ШНЛ ₁ , э	2,575 ± 0,25	2,674 ± 0,29	2,595 ± 0,29	2,545 ± 0,19
ШВЛ ₂ , э	8,354 ± 0,16	8,541 ± 0,12	8,351 ± 0,15	8,274 ± 0,28*
ШЦЛ ₂ , э	3,103 ± 0,29	3,398 ± 0,31	3,106 ± 0,28	3,092 ± 0,21*
ШНЛ ₂ , э	4,263 ± 0,41	4,452 ± 0,39	4,253 ± 0,34	4,346 ± 0,33
ЭПР-α, отн. ед.	1,246 ± 0,19	1,673 ± 0,27	1,221 ± 0,24	1,345 ± 0,17*

Примечание.* — достоверность различий между 1-й и 2-й группами больных НМРЛ в динамике ЛТ ($p < 0,05$).

бумина на 95,1 % у больных 2-й группы по сравнению с таковой в контрольной. Удельная емкость 2-го центра связывания САЧ статистически значимо выше у пациентов 2-й группы, чем у больных 1-й, что указывает на десорбцию энтеросорбентом и выведение из центров связывания биомолекулы альбумина эндогенного пула веществ. Динамическое изучение физико-химических характеристик альбумина при мониторинге ЛТ позволило установить локальные нарушения структурно-функционального состояния молекул САЧ в группах больных НМРЛ, которые характеризовались повышением полярности и микровязкости в центрах связывания и уменьшением их внутримолекулярных объемов ($p < 0,05$) за счет повышенного содержания в циркулирующей крови насыщенных и полиеновых жирных кислот, продуктов перекисного окисления липидов и белкового катаболизма. Сывороточный альбумин представляет собой динамическую структуру, степень подвижности и функциональной активности которой определяется состоянием центров связывания. Протекторное и детоксикационное применение энтеросорбента в комплексном лечении больных НМРЛ 2-й группы способствовало увеличению внутримолекулярных объемов 1-го и 2-го центров связывания молекул САЧ по сравнению с таковыми у пациентов 1-й группы. При сопоставлении результатов проведенных исследований установлено, что длительный прием комбинированного энтеросорбента «Углесорб» индуцировал повышение конформационной подвижности в центрах связывания альбумина и статистически значимое снижение значений спектральных линий у больных 2-й группы по сравнению с величинами параметров у больных 1-й (контрольной) группы. Как известно, повышение конформационной вращательной подвижности и лабильности центров связывания САЧ коррелирует с увеличением активного

транспорта эндотоксинов к органам естественной биотрансформации и выведения [5, 6]. Пролонгированное применение «Углесорба» в динамике ЛТ у пациентов с НМРЛ сопровождалось увеличением связывающей способности САЧ и уменьшением значений интегрального спектроскопического параметра ЭПР-α в 1,2 раза по отношению к величине показателя у больных 1-й группы.

Таким образом, применение энтеросорбента «Углесорб» на фоне проведения ЛТ снижает частоту развития постлучевых пульмонитов у больных НМРЛ, снижает токсический синдром.

Протекторное и детоксикационное воздействие энтеросорбции в процессе выполнения ЛТ по радикальной программе у больных НМРЛ сопровождалось повышением удельных емкостей центров связывания молекул сывороточного альбумина, снижением полярности, микровязкости и увеличением объемов внутримолекулярного распределения, а также возрастанием конформационной подвижности и лабильности, связывающей способности в центрах связывания.

Литература

1. Акимов А.А., Ильин Н.В. // *Вопр. онкол.* — 2000. — № 6. — С. 666–675.
2. Владимиров Ю.А. // *Эфферент. тер.* — 1999. — Т. 5, № 4. — С. 18–27.
3. Тюляндин С.А. // *Практ. онкол.* — 2000. — № 3. — С. 43–48.
4. Гаврилов В.Б., Бидула М.М., Фурманчук Д.А. и др. // *Клин. лаб. диагност.* — 1999. — № 2. — С. 13–17.
5. Добрецов Г.Е. // *Эфферент. тер.* — 1999. — Т. 5, № 4. — С. 28–31.
6. Машевский О.А., Муравский В.О., Милютин О.А. та ін. // *УРЖ.* — 1994. — Т. 11, вип. 4. — С. 268–270.
7. Машевский А.А., Муравский В.А., Прохорова В.И., Милютин А.А. *Альбумин сыворотки крови в клинической медицине.* — М.: Ириус, 1994. — С. 177–181.
8. Мус В.Ф. *Лучевая терапия неоперабельного рака легкого: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.* — СПб, 1997. — 41 с.

М.І. Пилипенко, Н.А. Никифорова,
О.М. Сухіна, С.І. Ревенкова,
А.В. Свинаренко, Г.С. Єфимова,
І.П. Москаленко, О.В. Кузьменко
*Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України (м. Харків)*

Стан добових ритмів екскреторної функції нирок у хворих на рак органів малого таза в процесі променевої терапії

The state of circadian rhythms of renal excretory function in patients with pelvic cancer during radiation therapy

Оцінка функціонального стану організму передбачає врахування циклічності перебігу процесів життєдіяльності, які забезпечують йому стабільність і стійкість.

Відомо, що в організмі здорової людини генерують чітко визначені циркадні ритми функціональної активності нирок, збереженість яких, певно, відображує загальнофізіологічний стан індивідуума [1]. Порушення ендогенних ритмів ренальної екскреції можуть бути використані як маркери дестабілізації гомеостазу за різних патологій [2, 3]. Відомості про стан добової ритміки цих показників у онкологічних хворих подано в поодиноких працях [4, 5]. Але ця інформація є важливою, оскільки ускладнення з боку сечовидільної системи в процесі променевої терапії (ПТ) хворих на рак жіночої статеві сфери та на колоректальний рак унаслідок великого дозового навантаження на малий таз можуть суттєво впливати на якість протипухлинного лікування і самопочуття пацієнтів.

Метою даного дослідження було вивчення стану добових ритмів екскреторної функції нирок хворих на рак органів малого таза під впливом протипухлинного лікування з використанням ПТ.

Об'єктом дослідження циркадних ритмів водно-електролітурезу була добова сеча, зібрана за методом Зимницького, 15 хворих на рак шийки матки (РШМ) і 10 хворих на ректальний рак (РР). Вік пацієнтів складав 34–62 роки. Контрольну групу становили 12 клінічно здорових волонтерів віком 25–40 років.

Діагноз було верифіковано гістологічно.

За стадіями захворювання пацієнти були розподілені так: РШМ — II стадія (T2a NX M0–T2b NX M0) — 8, III стадія (T2a N1 M0–T3b NX M0) — 7; РР — I стадія (T2 N0 M0) — 4, II стадія (T3–4 N0 M0) — 4, III стадія (T3–4 N1 M0) — 2 хворих.

У всіх пробах визначали кількість сечі, концентрацію калію (нефелометричним методом [6]) і натрію (колориметричним [7]).

Дослідження екскреторної функції нирок (ЕФН) проводили до початку й наприкінці протипухлинного лікування.

Хворі на РШМ отримали поєднане променеве лікування як самостійний курс протипухлинної терапії

з використанням дистанційної гамма-терапії на апараті РОКУС-АМ у режимі класичного фракціонування дози з внутріпорожнинним променевим лікуванням на апараті АГАТ-В; СОД у т. А складала 85–95 Гр і у т. В — 56–62 Гр.

Серед хворих на РР радикальне хірургічне лікування отримали всі, кому було проведено передопераційний курс дистанційної гамма-терапії в режимі середнього фракціонування, СОД на пряму кишку і параректальну клітковину 25 Гр за 5 щоденних фракцій, після чого проводили оперативне втручання через 24 години (8 хворих), або післяопераційну дистанційну гамма-терапію в режимі класичного фракціонування, СОД на пряму кишку й параректальну клітковину 40,7 Гр за 20 фракцій (2 пацієнти).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на ЕОМ типу IBM PC/AT з використанням програми EXCEL. Акрофазу, месор і амплітуду коливань показників розраховували за методом косинор-аналізу.

Аналіз циркадних ритмів екскреторної функції нирок онкологічних хворих до початку протипухлинного лікування показав, що хроноритмам виділення нирками сечі, екскреції калію та натрію властива добова періодичність (табл.1). Однак наведені дані свідчать, що в хворих на РШМ і РР існують групові відмінності від клінічно здорових осіб за основними характеристиками циркадних ритмів показників, що вивчалися.

Амплітуди коливань діурезу та екскреції натрію навколо середньодобового рівня в 1,5–2 рази перевищували контрольні.

Максимум діурезу, екскреції калію та натрію в хворих на РШМ спостерігався в ранковий час, а в хворих на РР — у нічний за винятком натрійурезу, акрофаза якого припадала на 6 год 32 хв.

У всіх пацієнтів, незалежно від локалізації пухлинного процесу, виявлено синхронізацію акрофаз діурезу, екскреції калію та натрію, тобто до лікування в обстежених пацієнтів мало місце «явище взаємного затягування» [8] як ранній прояв десинхронозу.

Однак необхідно підкреслити велику варіабельність показників ЕФН у групах спостереження. До початку лікування 40 % хворих на РШМ мали акрофазу діурезу, як і в контролі, в денний час доби, а решта — в пізньовечірній та нічний час. Тому до початку протипухлинного лікування пацієнти були розподілені на дві підгрупи: А — хворі з максимумом діурезу з 6-ї до 18-ї години і Б — хворі з ніктурією (максимум діурезу з 18-ї до 6-ї години ранку наступної доби). Практично в усіх хворих на РР нічний діурез переважав денний.

Разом із тим у частини хворих на РШМ і в усіх обстежених із РР до початку ПТ акрофази діурезу, екскреції калію та натрію зміщувалися на періоди, характерні для мінімуму екскреторної функції нирок у клінічно здорових осіб, а їх ритм мав інвертований характер з формуванням його дзеркального відображення [9].

Таблиця 1 — Характеристика циркадних ритмів екскреторної функції нирок у хворих на рак шийки матки і ректальний рак до початку лікування

Параметр	Показник	Хворі				Клінічно здорові особи (n = 12)	
		на РШМ (n=15)		на РР (n = 10)		Х сер.	95 %-вий довірчий інтервал
		Х сер.	95 %-вий довірчий інтервал	Х сер.	95 %-вий довірчий інтервал		
Мезор	1	101,1	87,9–123,5	139,1	100,9–171,3	128,2	99,2–157,0
	2	2,02*	0,76–3,28	2,45*	1,33–3,57	4,20	2,70–5,70
	3	15,5**	9,50–21,10	21,8	7,9–35,7	19,7	12,6–26,8
Амплітуда	1	47,1*	27,8–66,4	57,8*	23,4–81,2	24,4	16,6–32,2
	2	1,04	0,2–1,9	1,22	0,3–2,1	1,16	1,12–1,20
	3	10,8***	5,8–11,6	5,7*	2,1–9,3	4,06	2,16–5,96
Акрофаза	1	9:29***	5:44–13:14	1:37*	20:50–7:29	14:21	13:39–15:43
	2	8:48***	4:27–13:08	22:42*	20:13–1:71	14:18	13:08–16:08
	3	10:33***	4:24–17:21	6:32*	1:31–12:03	17:18	15:28–19:48

Примітки: 1 — діурез (мл), 2 — калій (ммоль), 3 — натрій (ммоль); * — вірогідно відносно контролю; ** — вірогідно відносно РР; p < 0,05.

Таблиця 2 — Характеристика добових ритмів екскреторної функції нирок у хворих на рак органів малого таза наприкінці ПТ

Параметр	Показник	Хворі			
		на РШМ (n=15)		на РР (n = 10)	
		Х сер.	95 %-вий довірчий інтервал	Х сер.	95 %-вий довірчий інтервал
Мезор	1	105,0**	67,8–42,2	191,3***	170,1–212,5
	2	2,59**	1,28–3,90	4,43*** N	2,53–6,33
	3	22,8*** сприял.	18,6–26,9	40,95*** сприял.	14,75–67,15
Амплітуда	1	53,9**	34,4–73,4	81,05***	35,9–126,2
	2	0,46***	0,27–0,65	2,49***	2,01–3,97
	3	9,84**	4,45–15,23	8,60***	3,70–13,50
Акрофаза	1	21:22***	19:16–00:00	1:30***	0:26–3:14
	2	20:20***	19:15–21:25	4:36***	1:02–8:10
	3	23:20***	20:11–2:09	3:29***	1:24–5:34

Примітки: 1 — діурез (мл), 2 — калій (ммоль), 3 — натрій (ммоль); * — вірогідно відносно хворих на РШМ; ** — вірогідно відносно клінічно здорових осіб (див. табл. 1); *** — вірогідно відносно «до початку променевого лікування» (див. табл. 1); p < 0,05.

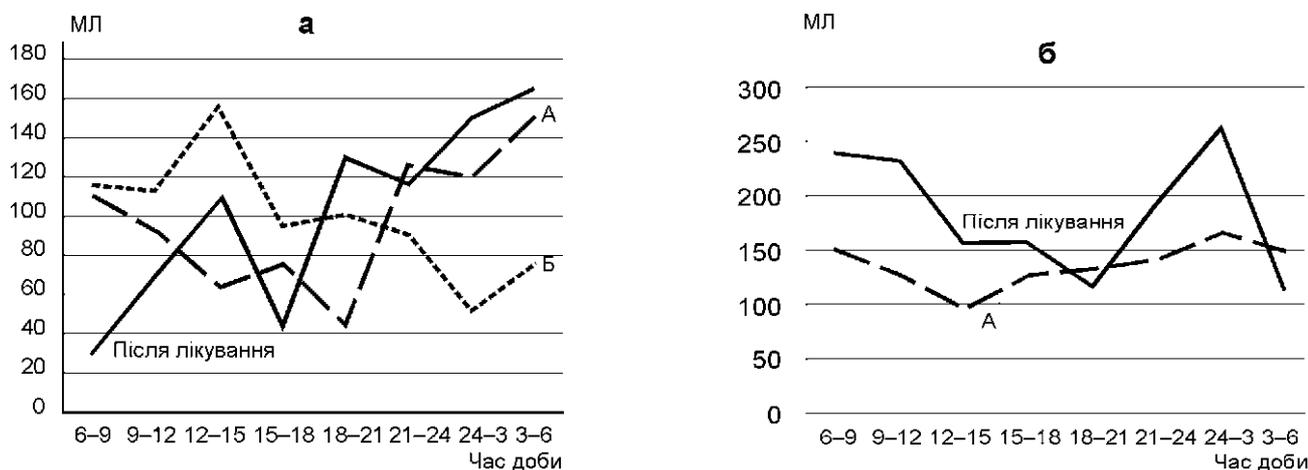


Рис. 1 — Хронограма добового ритму діурезу: а — хворі на РШМ; б — хворі на РР. А — особи, в яких денний діурез до лікування перевищував нічний; Б — особи з ніктурією

Наприкінці ПТ хворих на рак органів малого таза акрофази добових коливань екскреції сечі, калію та натрію були інвертовані як відносно контролю, так і вихідних даних пацієнток із РШМ, у яких денний діурез перевищував нічний (табл. 2, рис. 1).

Відомо, що денний діурез у клінічно здорових осіб перевищує нічний у 1,5–2 рази. В жодному випадку наприкінці ПТ не зареєстровано такої тенденції.

Практично в усіх хворих денний діурез дорівнював нічному або був значно меншим, тобто спостерігалася виражена ніктурія. Максимум екскреції натрію та калію зміщувався в хворих на РШМ порівняно з вихідними показниками на пізньовечірній час, а в хворих на РР — на нічний.

Отже, до початку ПТ у частини хворих на РШМ і в усіх хворих на РР акрофази діурезу, екскреції

калію та натрію зміщені на періоди доби, які відповідають мінімуму екскреторної функції нирок у клінічно здорових осіб. Характеристика добових коливань діурезу, екскреції калію та натрію до початку спеціального протипухлинного лікування може мати діагностичну цінність для оцінки стану екскреторної функції нирок з метою призначення загально-терапевтичних засобів підтримувальної терапії.

Література

1. Koopman M.G., Krediet R.T., Arisz L. // *Neth. J. Med.* — 1985. — Vol. 28. — P. 416–422.
2. Пелещук А.П., Персидский В.Я., Кримкевич Е.И., Павленко К.А. // *Врач. дело.* — 1979. — С. 58–62.
3. Anwar J.A., White W.B. // *Drugs.* — 1998. — Vol. 55, № 5. — P. 631–643.
4. Боднар Г.В. // *Клин. хирург.* — 1977. — № 3. — С. 67–68.
5. Живецкий А.В., Боднар Г.В. // *Вопр. онкол.* — 1984. — Т. XXX, № 7. — С. 75–80.
6. *Медицинские лабораторные технологии* / Под ред. А.И. Карпищенко. — СПб: Интермедика, 1999. — Т. 2. — 656 с.
7. *Энциклопедия клинических лабораторных тестов* / Под ред. Н.У. Тица; пер. под ред. В.В. Меньшикова. — М.: Лабинформ, 1997. — С. 495–496.
8. Калугин В.О., Пішак В.П., Гарздюк І.В. та ін. // *Буковин. мед. вісн.* — 2002. — Т. 6, № 3–4. — С. 35–37.
9. Пиріг Л.А. // *Актуальні проблеми нефрології: зб. наук. праць* / За ред. Т.Д. Никули / МОЗ України, Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця. — К.: Задруга, 2000. — вип. 6. — С. 35–39.

О.В. Пономарьова, Т.В. Удатова,
Н.Л. Войтко, Г.І. Кулик

*Інститут експериментальної патології,
онкології та радіобіології
ім. Р.С. Кавецького НАН України (м. Київ),
Інститут онкології АМН України (м. Київ),
Київська міська онкологічна лікарня
МОЗ України*

Антиеметичний ефект тропісетрону при опроміюванні черевної порожнини

Antiemetic effect of Tropisetron at abdominal cavity irradiation

Потреба в проведенні променевої терапії (ПТ) різних ділянок черевної порожнини та заочеревинного простору виникає при різних локалізаціях злоякісних новоутворів [1]. Одним із відомих побічних ефектів опромінення черевної порожнини є нудота й блювання різного ступеня тяжкості.

Інтенсивність нудоти та блювання класифікується, згідно з Common Toxicity Criteria (2001), таким чином:

Нудота: 0-й ступінь — нудота відсутня; 1-й ступінь — хворий може їсти; 2-й ступінь — вживання їжі суттєво обмежене; 3-й ступінь — хворий не вживає їжі, потребує парентерального харчування.

Блювання: 0-й ступінь — блювання відсутнє; 1-й ступінь — 1 епізод блювання на 24 години (незважаючи на профілактичні засоби); 2-й ступінь — 2–5 епізодів блювання на добу (незважаючи на профілактичні засоби); 3-й ступінь — більше 6 епізодів на добу (незважаючи на профілактичні засоби), або

хворий потребує парентерального харчування; 4-й ступінь — необхідне парентеральне харчування, або є необхідність інтенсивної терапії для невідкладної корекції фізіологічних показників; гемодинамічний колапс.

Активація холінергічних інтернейронів вільними радикалами, що утворюються під впливом цитостатичних факторів (хемотерапії або опромінення) в клітинах слизової оболонки кишечника, призводить до вивільнення серотоніну з його основних депо — ентерохромафінних клітин. Ці клітини присутні в слизовій оболонці тонкого кишечника, особливо в дванадцятипалій кишці.

Вважається, що патофізіологічний механізм нудоти й блювання, що провокується цитостатичною терапією [2, 3], складається з ряду подій:

1. Променева або хемотерапія викликає подразнення ентерохромафінних клітин кишечника.

2. Стимульовані ентерохромафінні клітини вивільнюють серотонін.

3. Серотонін активує рецептори 5-гідрокситриптаміну-3 (5-НТ₃), що мають нервовий зв'язок з центром блювання.

4. 5-НТ₃-рецептори стимулюють аферентні волокна блукаючого нерва або центральні рецептори, пов'язані з блювальним центром.

5. Хеморецепторна тригерна зона також відсилає імпульси до блювального центру.

6. При перевищенні порогового рівня активності блювального центру збуджувальні імпульси передаються блукаючим нервом та стимулюють блювання.

Виходячи із різного механізму розвитку блювального рефлексу, в клінічній практиці як антиеметики використовують препарати різних фармакологічних груп — нейролептики, холінолітики, антигістамінні препарати [4]. Успішною виявилася спроба використання як протиблювального засобу блокаторів серотонінових рецепторів (5-НТ₃R) [5]. Серед антагоністів 5-НТ₃R найефективнішими антиеметиками виявились ондансетрон та тропісетрон. Препарати цієї групи блокують блювальний рефлекс та нудоту, які провокуються хемотерапією або опроміненням за допомогою засобів, що стимулюють вихід серотоніну (5-НТ₃) із ентерохромафінних клітин слизової оболонки травного тракту [6]. Нині речовини використовуються в клінічній практиці як активні антиеметики при хемопроменевої терапії онкологічних хворих. Вони виявляють високий антиеметичний ефект, подібний якому неможливо отримати за допомогою препаратів інших фармакологічних груп.

Дослідження ґрунтується на матеріалах спостереження за 20 хворими, що отримували ПТ з приводу ураження парааортальних лімфатичних вузлів та селезінки при хворобі Ходжкіна. Ці пацієнти потребували еметогенного опромінювання відповідного лімфатичного колектора. З метою профілактики нудоти та блювання хворі отримували антиеметичний засіб «Тропісетрон» у дозі 5 мг 1 раз на добу перед кожним сеансом опромінювання. Контрольну групу

склали 20 хворих на лімфогранулематоз, які отримували ПТ на фоні антиеметичного препарату «Метоклопрамід» 10 мг 3 рази на добу перед їжею протягом періоду опромінювання. Серед хворих основної групи — особи віком 19–66 років (в середньому — $49,56 \pm 13,66$ року); чоловіків — 11, жінок — 9. У контрольній групі — 10 чоловіків, 10 жінок; середній вік хворих — $48,02 \pm 13,45$ року (20–64 роки).

Пацієнти обох груп отримували ПТ в режимі дробного фракціонування на парааортальні лімфатичні вузли та селезінку 5 разів на тиждень до СОД 35 Гр. Вони дотримувалися рекомендованого режиму лікування: хворі основної групи на фоні ПТ отримували антиеметичний препарат «Тропісетрон» у разовій дозі 0,005 г внутрішньо струйно або краплинно повільно у 100 мл 0,9 %-вого розчину NaCl за 40 хв до сеансу опромінювання — перед першими 5 сеансами, перед наступними — вранці за 40 хв до сніданку аналогічну дозу препарату застосовували перорально. Моніторинг протиблювального ефекту (опитування стосовно суб'єктивного самопочуття хворого та реєстрація епізодів нудоти та блювання) і можливої побічної дії проводився щоденно протягом усього терміну опромінювання та 7 днів після завершення ПТ. Обов'язковим було визначення ступеня тяжкості ускладнень за Common Toxicity Criteria (2001) та реєстрація побічних ефектів тропісетрону.

Хворі групи контролю на фоні цитостатичної терапії отримували препарат «Метоклопрамід» 10 мг 3 рази на добу за 40 хв перед їжею (добова доза 30 мг) протягом усього періоду опромінювання. Перші 5 днів препарат вводили внутрішньо, потім його призначали перорально. Реєстрацію ефекту та можливої побічної дії також проводили щоденно протягом усього терміну опромінювання та 7 днів після завершення ПТ.

Запропонований режим застосування антиеметичних засобів базується на такому спостереженні: найагресивніші прояви нудоти та блювання без застосування антиеметиків реєструються протягом перших 5 днів опромінювання черевної порожнини; пероральне застосування будь-яких ліків у цей період для деяких хворих є неможливим.

Обстеження пацієнта до початку лікування проводили за звичайною загальноклінічною схемою: клінічне обстеження (ЧСС, артеріальний тиск, стан шкіри та слизових оболонок, легень, серця, черевної порожнини), лабораторне обстеження (загальноклінічний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові). Повторне клінічне дослідження хворого проводили щоденно, лабораторне — щотижня до завершення терміну спостереження.

У пацієнтів основної групи, які отримували ПТ на зону парааортальних лімфатичних вузлів та селезінки у режимі дробного фракціонування на фоні прийому препарату «Тропісетрон» зареєстровано: 0-й ступінь еметогенної токсичності цитостатичної терапії (відсутність нудоти та блювання протягом усього періоду спостереження) — у 8 випадках (40,0 % хворих); 1-й ступінь (короткочасну слабку або помірну нудоту без

блювання) або з одноразовим блюванням (жоден з пацієнтів не потребував додаткової антиеметичної терапії) — у 9 (45,0 %); 2-й ступінь (постійну помірну або інтенсивну нудоту протягом однієї доби з 2–4-разовим блюванням протягом однієї доби) у 3 (15,0 %), пацієнти потребували дієтичної корекції без додаткової антиеметичної терапії.

У хворих, які отримували ПТ на зону парааортальних лімфатичних вузлів та селезінки в режимі дробного фракціонування на фоні метоклопраміду (група контролю), токсичні прояви у вигляді нудоти та блювання виявлялись у такому співвідношенні: 0-й ступінь еметогенної токсичності (відсутність нудоти та блювання протягом усього періоду спостереження) — 1 випадок (5,0 % хворих); 1-й ступінь — 6 (30,0 %; жоден із пацієнтів не потребував додаткової антиеметичної терапії); 2-й ступінь (постійну помірну або інтенсивну нудоту протягом однієї доби з 2–4-разовим блюванням протягом 4–5 днів) — 7 (35,0 %). Усі пацієнти потребували дієтичної корекції, 2 знадобилося збільшити добуву дозу метоклопраміду до 60 мг (20 мг на прийом), 2 — не отримували додаткової антиеметичної терапії, жоден не потребував тимчасового скасування опромінювання.

У 6 пацієнтів (30,0 % контрольної групи) відзначався 3-й ступінь еметогенної токсичності: інтенсивна нудота з багаторазовими (10–15 на добу) епізодами блювання; пацієнти потребували додаткової антиеметичної, дезінтоксикаційної та регідраційної терапії. В усіх пацієнтів цієї підгрупи виникла потреба тимчасово скасувати ПТ.

Аналіз даних дозволяє стверджувати, що призначення тропісетрону (антиеметичного засобу класу блокаторів 5-НТ₃-рецепторів) дозволяє значно зменшити ймовірність виникнення такого ускладнення ПТ на черевну порожнину або одну з її ділянок — зону парааортальних лімфатичних вузлів та селезінки, як нудота та блювання. Так, в основній групі не було зареєстровано жодного випадку 3-го ступеня тяжкості нудоти або блювання, неускладнений перебіг періоду опромінювання відзначено в 40 % випадків; дуже важливою є можливість своєчасного завершення ПТ згідно з планом лікування. У контрольній групі майже відсутні випадки неускладненого перебігу періоду опромінювання (1 випадок — 5 %), 3-й ступінь тяжкості нудоти та блювання зареєстровано в 30 % випадків.

Гематологічні показники хворих основної та контрольної груп змінювались залежно від ПТ, на фоні якої проводили антиеметичну терапію. Жодних змін, пов'язаних із введенням антиеметичних препаратів (як тропісерону, так і метоклопраміду), зафіксовано не було.

Зміни в біохімічних показниках також пов'язані з протипухлинним лікуванням; зв'язок з антиеметичною терапією відсутній.

У загальноклінічному аналізі сечі немає вірогідних змін, пов'язаних із цитостатичним та антиеметичним лікуванням.

Отже, можемо зробити такі висновки.

Найкращими антиеметичними препаратами є блокатори $5\text{-H}_2\text{P}$ -рецепторів серотоніну, в тому числі застосований у нашому дослідженні тропісетрон. Доцільним є застосування в різних клінічних ситуаціях внутрішньої та пероральної форм антиеметичних засобів, у тому числі тропісетрону.

Якість життя хворих на фоні опромінення черевної порожнини або її ділянок значно погіршується за рахунок спричинених ПТ нудоти та блювання. Ті пацієнти, які отримували антиеметичні засоби, зберегли апетит, нормальну активність і таким чином покращили якість свого життя. Дуже важливою є можливість дотримуватися рекомендованого режиму опромінювання, що позитивно впливає на віддалені результати лікування — загальне та безрецидивне виживання.

Література

1. Иваницкая В.И., Кисличенко В.А., Геринштейн И.Г. и др. Осложнения лучевой терапии онкологических больных. — К.: Здоров'я, 1989. — 184 с.
2. Легеза В.И., Камынина М.Ф. // Патолог. физиол. и эксперим. тер. — 1987. — № 6. — С. 81–84.
3. Andrews P.L.R., Rapeport W.G., Sanger G.J. // Trends in Pharmacol. Sci. — 1988. — № 9, Vol. 9. — P. 334–341.
4. Herrstedt J. // Acta Oncologica. — 1995. — № 34, Vol. 5. — P. 637–640.
5. Engel J., Richardson B.P., Donatsch P., Stadler P. A. // Triangle. — 1986. — № 25, Vol. 3. — P. 123–130.
6. Wolfgang K. // Med. aktuell. — 1993. — № 19, Vol. 6. — P. 14–16.

Н.Е. Прохач, Н.А. Мітряєва,
Л.В. Гребеннік, Т.П. Грищенко
Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України
(м. Харків)

Дослідження адаптаційних можливостей хворих на рак грудної залози в динаміці променевої терапії

Investigation of adaptation abilities of patients with breast cancer during radiotherapy

Встановлено, що важливу роль у прогресуванні раку грудної залози (РГЗ) відіграють дезадаптаційні розлади [1, 2]. Вважають, що однією з найважливіших ланок, що визначають нейроендокринну регуляцію адаптаційної діяльності організму, є гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозна система (ГГНС) [3].

Проте стан адаптивних систем регуляції в онкологічних хворих у процесі променевої терапії (ПТ) дотепер залишається маловивченим.

З огляду на це метою нашої роботи було вивчення динаміки вмісту стрес-гормонів (кортизолу й інсуліну та їх співвідношень) у хворих на РГЗ у процесі ПТ для виявлення дезадаптаційних порушень.

Обстежено 56 хворих на РГЗ I–III ст. віком 30–70 років. Вміст кортизолу й інсуліну визначали до початку лікування, через 2 тижні після операції до проведення курсу ПТ і після закінчення ПТ.

У плазмі крові радіоімунологічним методом визначали рівень інсуліну набором «Стерон U^{125} » (Білорусь).

Вміст кортизолу визначали імуноферментним методом за допомогою набору «СтероїтІФА — кортизол» («Алкор Біо», Росія). Розраховували співвідношення відсоткових величин кількості кортизолу й інсуліну (коефіцієнт K/I), приймаючи їх вихідний рівень за 100 % [4]. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакета прикладних програм STATISTICA. Вірогідність розбіжностей між групами визначали за допомогою непараметричного критерію Манна—Уїтні. Розбіжності між показниками вважали вірогідними при $p < 0,05$.

При аналізі отриманих даних було встановлено, що в 64,3 % хворих до операції спостерігаються дезадаптаційні розлади, які виявляються в зміні рівня досліджуваних гормонів та їх співвідношенні (рис. 1).

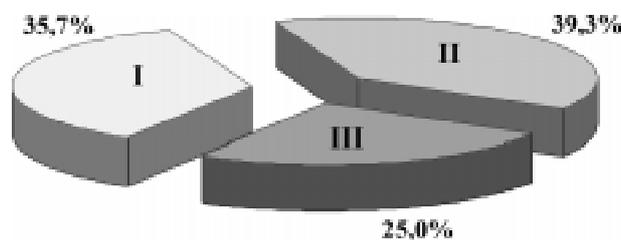


Рис. 1 — Розподіл хворих на РГЗ за вмістом гормонів у плазмі крові до операції: I — нормальний рівень двох гормонів (група 1); II — підвищений рівень кортизолу на фоні зниженого вмісту інсуліну (група 2); III — знижений рівень кортизолу на фоні підвищеного вмісту інсуліну (група 3).

Залежно від вмісту кортизолу до операції хворі були розподілені на 3 групи.

Група 1 — хворі, рівень кортизолу й інсуліну яких був у межах норми.

Групу 2 склали пацієнтки з підвищеним вмістом кортизолу і зниженим рівнем інсуліну.

Група 3 — хворі зі зниженим вмістом кортизолу на фоні підвищеного рівня інсуліну.

Залежно від етапів лікування всі хворі були розподілені на 3 підгрупи:

А — обстеження до операції;

Б — обстеження через 2 тижні після операції перед курсом ПТ;

В — наприкінці курсу ПТ.

Таким чином, у хворих на РГЗ зустрічаються 2 варіанти проявів дезадаптаційних розладів. Підвищення рівня кортизолу на фоні зниження вмісту інсуліну щодо середніх фізіологічних показників, яке свідчить про максимальне напруження захисно-приспосувальної системи (група 2), і зниження концентрації кортизолу при підвищенні значень рівня інсуліну, що доводить виснаження захисно-приспосувальної системи (група 3).

З огляду на те, що характер ендокринної реакції на стрес може змінюватися, тяжкість стану напруження прийнято визначати не за загальним вмістом кортизолу чи інсуліну, а за величиною K/I — коефіцієнта, який відбиває відношення відсоткових ве-

личин цих гормонів (показник напруження) [4]. Їх вихідний рівень у крові до операції (нормальні значення) приймають за 100 %, $K = 1$.

Оцінка коефіцієнта напруження (K) показала, що до операції в обстежених хворих виявлені різні варіанти адаптаційної реакції ендокринної системи а саме:

- група 1 — $K_1A = 1$;
- група 2 — $K_2A = 8,4$;
- група 3 — $K_3A = 0,08$.

Ці варіанти свідчать про ті механізми, за допомогою яких організм досягає стану резистентності. В групі 2 ($K_2A = 8,4$) тип реагування доводить те, що організм працює на межі своїх адаптаційних можливостей і швидко може перейти у фазу виснаження.

У групі 3 ($K_3A = 0,08$) визначається субекстремальний стан, який здатний перейти в екстремальний з фазою виснаження чи в стан хронічного напруження під впливом додаткового подразника або загострення патологічного процесу.

Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що в хворих на РГЗ до операції спостерігаються різні типи перебудови гормональної регуляції. Вибір типу реакції визначається тяжкістю стану стресу (в широкому розумінні), особливістю перебігу адаптаційних процесів, індивідуальними особливостями організму.

Через 2 тижні після проведеної операції (стресу) перед курсом ПТ коефіцієнт напруження підвищився в 4,8; 2,6 і 1,3 рази відповідно у хворих 1–3-ї груп. Це вказує на напруження компенсаторних механізмів, які доходять у 2-й групі до крайнього ступеня вираженості. У таких випадках може розвиватися діабет напруження [4].

Таким чином, ми виявили, що до початку курсу ПТ у хворих на РГЗ були різні адаптаційні можливості організму.

Після завершення ПТ у хворих 1-ї групи спостерігалася нормалізація значень показника адаптаційного напруження ($K_1B = 1,13$).

У хворих групи 2 у цей період адаптаційні можливості були або виснажені ($K_2B_1 = 0,56$), або максимально і тривало напружені ($K_2B_2 = 18,3$).

У хворих групи 3 після закінчення курсу ПТ відзначалося виражене виснаження адаптаційних можливостей ($K_3B = 0,08$).

Таким чином, у хворих 2-ї і 3-ї груп наприкінці ПТ спостерігається дискоординація нейроендокринних взаємовідношень, що може призводити до дезадаптаційних розладів і стрес-непереносності.

Отримані результати дослідження динаміки вмісту «гормонів стресу» та їх співвідношень у 56 хворих на РГЗ в процесі комбінованого лікування дозволили зробити висновок, що в 64,3 % обстежених до лікування спостерігається певна перебудова адаптаційної системи, яка у 39,3 % виявляється крайнім напруженням, тобто гіперкортицизм супроводжується зниженням рівня інсуліну та збільшенням коефіцієнта адаптаційного напруження. У 25 % випадків виявлено синдром виснаження адаптаційних можливостей: на фоні зниження активності і реактивності кори надниркових

залоз реєструється підвищений рівень інсуліну, низький K/I — коефіцієнт напруження і зниження резистентності до стресу (операції) та ПТ.

Результати досліджень показали, що у хворих на РГЗ спостерігаються порушення в універсальних механізмах переносності стресу (операція, ПТ). З огляду на це РГЗ можна розглядати як хворобу адаптації до стресу.

Доказом викладеного вище служить зниження резистентності до стресу у хворих протягом тривалого періоду. Це виявляється у високій частоті дезадаптаційних механізмів, за допомогою яких організм досягає стану резистентності, що не дозволяє адаптаційному коефіцієнту наблизитися до нормальних значень (наприкінці курсу ПТ $K = 18,3; 0,56; 0,08$). Подібні факти свідчать про зрив адаптаційних процесів у хворих на РГЗ після перенесеного стресу.

Аналіз даних літератури та власних досліджень показав, що тривале пригнічення діяльності ГГНС, тобто загального адаптаційного механізму у хворих на РГЗ не може розглядатися як позитивна пристосувальна реакція, а є основою для порушення гормонального гомеостазу, насамперед, у формі зниження активності й реактивності кори надниркових залоз, що може позначатися на пухлинній прогресії і призводити до зниження якості життя хворих. Тому необхідна розробка способів підвищення стрес-стійкості й адаптаційних можливостей організму хворих на РГЗ з ознаками дезадаптаційних розладів регуляторних систем на всіх етапах протипухлинного лікування. Використання засобів корекції дезадаптаційних розладів у хворих на РГЗ полегшить перебіг пристосувальних процесів на більш стійкому фізіологічному рівні, прискорить адаптацію до впливу різних екстремальних факторів, у тому числі й ПТ, підвищить ефективність традиційних способів лікування РГЗ.

Отже, можемо зробити такі висновки. У хворих на РГЗ до операції в 64,3 % випадків спостерігаються дезадаптаційні розлади, які виявляються у зміні рівня інсуліну та кортизолу і їх співвідношень.

У хворих на РГЗ до операції зустрічаються 2 варіанти проявів дезадаптаційних розладів: а) максимальне напруження захисно-пристосувальної системи; б) виснаження захисно-пристосувальної системи.

У процесі ПТ у більшості хворих на РГЗ спостерігається зниження адаптаційних можливостей організму, що виявляється в 2 варіантах: а) зниженні коефіцієнта адаптації; б) значному підвищенні коефіцієнта адаптації.

Тривалі дезадаптаційні розлади у хворих на РГЗ в процесі лікування є основою для порушення гормонального балансу, що може впливати на прогресування пухлини і вимагає корекції цих порушень.

Література

1. Mose S., Budishewski K.M., Rahn A.N. et al. // *Radiat. Oncol.* — 2001. — Vol.15, № 6. — P.58–64.
2. Лищук В.А., Лорд Б., Павлович-Контера В. Гомеостаз и регуляция физиологических систем организма. — Новосибирск, 1992. — 292 с.

3. Koopman C., Angell K. et al. // *Breast J.* — 2001. — Vol.7, № 1. — P.25–33.
4. Панин Л.Е. *Биохимические механизмы стресса.* — Новосибирск, 1983. — 230 с.

Л.П. Чибісов, В.О. Проценко,
І.Ф. Височина, В.В. Осадчий
Луганський обласний клінічний
онкологічний диспансер

Використання терморадіотерапії при лікуванні хворих на рак піхви The use of thermoradiotherapy in patients with vaginal cancer

Метою нашого дослідження було вивчити сукупний ефект поєднаної променевої терапії (ПТ) та контактної гіпертермії, зважаючи на те, що рівень ушкодження пухлинної тканини залежить від біологічних властивостей пухлини, її радіорезистентності, кисневого насичення, проліферативного пулу, ступеня анаплазії.

Як маркери терапевтичного прогнозу застосовували такі показники:

а) експресію мутантного пухлиноупресорного гена p53 в пухлинних клітинах (активація мутантної форми спричиняє радіо- та хеморезистентність пухлинних клітин);

б) КІ 67 — маркер рівня проліферації пухлинних клітин, що визначає позитивну реакцію з клітинами, які знаходяться не в G₀ стадії мітотичного циклу.

З 1999 р. у Луганському обласному клінічному онкологічному диспансері терморадіотерапія була проведена 27 хворим на рак піхви (РП), у яких p53 рівень експресії мав показники 5–50 %. У дослідженнях інших авторів встановлено, що чим вищий рівень експресії p53 в пухлинних клітинах, тим вони стійкіші до ушкоджувальної дії терапевтичних доз опромінення. Маркер КІ 67 мав рівень експресії 10–40 %. Встановлено, що при рівні КІ 67 понад 25 % пухлина належить до високопроліферативних, тому має найбільш агресивну форму перебігу.

Контактну терморадіотерапію проводили 2 рази на тиждень у два етапи. На першому етапі, використовуючи апарат «Яхта-3», проводили нагрівання пухлини за допомогою СМХ-опромінювання до температури 39,5–40 °С протягом однієї години. На другому етапі використовували апарат АГАТ В-III для проведення контактної гамма-терапії. Осередкова доза складала 5 Гр на глибині 2 см.

Телегамма-терапію проводили на апараті АГАТ-Р у статичному режимі на тазові лімфовузли, по 2 Гр 5 разів на тиждень крім днів контактної гамма-терапії, з гіпертермією СОД 45–50 Гр.

Від контактної гамма-терапії за 6 сеансів терморадіотерапії підводили осередкову дозу 35–40 Гр (h = 2 см). Для захисту здорових тканин використовували свинцево-вольфрамові блоки, що знижують іонізувальне випромінювання в 1,2–2 рази.

Для профілактики променевих реакцій застосовували гелій-неоновий лазер ЛГ-75.

Лазеротерапію проводили 3 рази на тиждень з експозицією 5–7 хв, 10–15 сеансів.

У 27 хворих, спостережуваних протягом 4 років, рецидив упродовж першого року виник у 5 (у 3 рецидив пухлини, у 2 метастази в регіонарні лімфатичні вузли). У 10 пацієнтів ракова хвороба тривала протягом наступних другого та третього років (рецидив пухлини спостерігався у 6 хворих). У 12 пацієнтів за період спостереження даних про рецидиви та метастази не зареєстровано.

Отже, можемо зробити такі висновки: використання терморадіотерапії підвищує ефективність лікування у хворих на РП порівняно зі стандартною схемою ПТ; використання клітинних маркерів, що характеризують рівень радіорезистентності та проліферативної активності пухлинних клітин, є доцільним діагностичним етапом перед терморадіотерапією.

А.В. Сакало, Т.М. Валевахіна,
І.О. Клименко, В.С. Сакало,
Л.Н. Синюшкіна, М.П. Ковальов
Київська міська онкологічна лікарня,
Інститут урології АМН України (м. Київ)

Променева терапія хворих на семіному яєчка в I стадії Radiation therapy for stage I testicular seminoma

Протягом багатьох років променева терапія (ПТ) вважається методом вибору при лікуванні хворих на семіному яєчка в I стадії, до якої відносять пацієнтів, у яких, за даними клінічного та радіологічного обстеження, відсутні метастази. Відомо, що семінома — високочутлива до опромінювання пухлина. Низькі або помірні дози опромінення не викликають вираженої токсичності і, разом з тим, є достатніми для лікування мікроскопічних, клінічно не виявлених пухлинних осередків. Однак в останні роки роль опромінювання переглядається, а в багатьох центрах від нього відмовилися й застосовують тактику тільки спостереження [1, 2].

Метою нашої роботи стало вивчення віддалених результатів ПТ, побічних явищ і тривалих ускладнень у хворих на семіному в I стадії.

З 1970 до 1999 рр. ми спостерігали 142 особи віком від 18 до 72 років (середній вік 38 років), хворих на семіному яєчка в I стадії. У 90 пацієнтів була семінома правого яєчка, у 50 — лівого, у 2 — двобічна. Середній інтервал між орхієктомією і початком опромінювання становив 32 дні (від 7 до 58).

Спостереження тривало 3–109 міс. (в середньому 96 міс). Усім хворим проводили фізикальне обстеження, рентгенографію органів грудної порожнини, видільну урографію, сонографію органів калитки та заочеревинного простору. В останні 12 років хворим виконували КТ органів черевної порожнини і малого таза, а також визначали рівень специфічних пухлинних маркерів (альфафетопротеїну (АФП) та хоріонічного гонадотропіну (ХГТ)). Особам з підви-

щення АФП проводили терапію за протоколом лікування несеїноми пухлин яєчка (ПЯ).

Гістологічну класифікацію проводили згідно з класифікацією ВООЗ (1977).

Променеву терапію виконували на апаратах АГАТ-С, АГАТ-Р1, РОКУС-АМ з двох протилежних полів — одного переднього і одного заднього. Відстань джерело—шкіра (ВДШ) становила 75 см, разова осередкова доза (РОД) — 2 Гр, сумарна осередкова доза (СОД) до 1980 року дорівнювала 40 Гр, потім тотальну дозу знизили до 36 Гр при ритмі опромінювання — 5 разів на тиждень.

Верхній край поля опромінювання був між 10 і 11 грудними хребцями, його дистальною межею — верхній передній гребінь здухвинної кістки при ширині поля 7—8 см. У хворих із виявленою пухлинною інфільтрацією стінки яєчка, придатка або сім'яного канатика, а також за наявності в анамнезі операції на органах калитки чи паховій ділянці в зону опромінювання включали пахвинні лімфовузли. Отримані результати лікування обробляли статистично.

На кінець спостереження без ознак хвороби живуть 126 хворих (табл.1). Від причин, не пов'язаних з основною хворобою, померли 10, від прогресування семіноми — 6. Канцер-специфічне 10-річне виживання становило 95,5 %.

Таблиця 1 — Результати лікування хворих на семіному яєчка І стадії

Результати та методи лікування	Кількість хворих (%)
Кількість пацієнтів з прогресуванням хвороби (разом), у тому числі з метастазами: в лімфовузлах — межистіння та надключичних	13 (7,1)
в легенях	6
в заочеревинних лімфовузлах/легенях	3
Підвищення рівня ХГТ	2
Лікування метастазів (кількість хворих з повною ремісією): променева терапія	4 (3)
хемотерапія:	
без використання цисплатину	4 (2)
з використанням цисплатину	5 (5)
Живуть без ознак хвороби	126
Померли (разом), у тому числі:	16
від прогресування семіноми	6
з інших причин	10

У 13 (7,1 %) хворих діагностували метастазування захворювання, яке в 12 випадках було поза зоною опромінювання. У 6 із 13 осіб метастази виникли у межистінні; у пахвинних і здухвинних лімфовузлах їх не спостерігали в жодному випадку. Лікування метастазів було успішним у 10 з 13 хворих.

Побічні явища й реакції після ПТ наведені в табл. 2. Залежно від характеру вони виникали під час опромінювання або в терміни від 3 до 6 міс. і більше. Найчастішими серед них були виражена диспепсія, неплідність та індуративний набряк підшкірної клітковини в зоні опромінювання. Всім хворим, у яких виникла неплідність, проводили опромінювання заочеревинних, здухвинних і пахвинних лімфовузлів, СОД

складала 40 Гр і більше. Привертає увагу те, що після опромінювання у хворих на семіному І стадії порівняно із загальною популяцією зростає ризик розвитку злоякісних пухлин інших органів. Так, після ПТ з приводу семіноми у 1 пацієнта через 19 років виявили рак сечового міхура, у 1 — через 10 років рак товстого кишечника, у 1 — через 18 років рак шлунка. В усіх хворих вторинні пухлини виникли в зоні опромінювання.

Таблиця 2 — Побічні явища й ускладнення після опромінювання з приводу семіноми І стадії

Побічні явища й реакції	Кількість хворих
Ентероколіт	9
Неплідність	6
Виразкова хвороба шлунка	3
Часткова кишкова непрохідність	1
Ретроперитонеальний фіброз зі стриктурою сечоводу	1
Променева виразка шкіри	1
Індуративний набряк підшкірної клітковини в зоні опромінювання	5
Злоякісні пухлини інших органів у віддалений період	3

Наші спостереження свідчать про високу ефективність променевого лікування хворих на семіному яєчка в І стадії і підтверджують результати інших дослідників [3—5]. Слід зазначити, що хоч у 2—4 % хворих після опромінювання виникають рецидиви, але майже в усіх — поза його полями. У більшості з них після додаткового хемо- і/або променевого лікування досягнуто позитивних результатів [6, 7].

Значення ад'ювантної профілактичної ПТ у хворих на семіному яєчка в І стадії важко оцінити. Від 10 до 20 % таких пацієнтів у І клінічній стадії мають субклінічні ретроперитонеальні метастази, які можуть бути вилікувані ПТ.

На сьогодні відсутні методи ідентифікації мікрометастазів при І стадії семіноми та специфічні пухлинні маркери, які б дозволяли виявляти метастази в ранньому доклінічному періоді. Тактика тільки спостереження цих хворих після односторонньої орхіектомії вимагає частих і дорогих досліджень, які включають КТ органів черевної порожнини для виявлення метастазів в ранній стадії і мають виконуватися протягом кількох років. Разом з тим, після проведення ПТ алгоритм спостереження значно спрощується.

Зважаючи на ефективність ПТ при семіномі в І стадії, подальше вдосконалення техніки опромінювання можна вважати перспективним. Одним із напрямків такого вдосконалення є виключення із зони опромінювання пахвинних ділянок і калитки на боці видаленого яєчка та редукція загальної осередкової дози до 30 Гр і нижче, що зменшує розсіяне опромінювання здорового яєчка й завдяки цьому значно зменшує вірогідність виникнення неплідності [8, 9] та не погіршує ефекту лікування [10]. Наші результати підтверджують спостереження інших авторів, які зазначають, що метастазування в пахвинні лімфовузли виникає нечасто, навіть після операцій в пахвинних ділянках або на органах калитки.

Необхідність опромінювання здухвинних зон метастазування також може бути сумнівною. Це підтверджується тим, що при семіномі та несеміномних ПЯ шляхи метастазування однакові, а метастази в здухвинних лімфовузлах виникли тільки у 5 з 210 хворих на несеміномні ПЯ в I клінічній стадії, яких ми спостерігали. Зі 100 хворих на семіному в I стадії при тактиці тільки спостереження не виявлено метастазів у здухвинних лімфовузлах у жодному випадку протягом 1–5 років спостереження [2]. Виходячи з цього, опромінювання тільки зони парааортальних лімфовузлів може бути достатнім для вилікування більшості хворих на семіному I стадії. Редукція розмірів полів опромінювання полегшує техніку променевого впливу і зменшує ризик шлунково-кишкових і гематологічних побічних явищ, які спостерігають у процесі або після променевої терапії [11, 12].

Високу частість розладів з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та підвищення частоти виникнення злоякісних пухлин інших органів у зоні опромінювання спостерігали й інші дослідники [5, 12]. Найчастіше виникають рак легень та меланоми шкіри. Причини виникнення кардіоваскулярних ускладнень після опромінювання потребують подальшого вивчення.

Отже, чи може ПТ посідати чільне місце серед методів лікування хворих на семіному I стадії? Високий показник виживання (95,5%), низька частота ускладнень, спрощення і здешевлення алгоритму обстеження після опромінювання є наочним свідченням важливої ролі ПТ при лікуванні таких хворих. Променева терапія має залишатися методом вибору в онкологічних центрах і лікувальних установах, де проводять диспансерний нагляд за цими хворими.

Удосконалення техніки опромінювання (редукція поля та загальної дози), сподіваємося, може значно зменшити частість ускладнень. Після опромінювання необхідне тривале спостереження за хворими з моніторингом віддалених результатів лікування, побічних явищ і ускладнень, можливого виникнення пізніх метастазів через 3 і більше років після опромінювання та розвитку злоякісних пухлин інших органів.

Література

1. Horwich A., Alsanjari N., A'Hern R. et al. // *Br. J. Cancer.* — 1992. — Vol. 65. — P. 775–778.
2. Von der Maase H., Specht L., Jacobsen G.K. et al. // *Eur. J. Cancer.* — 1993. — Vol. 14. — P.1931–1934.
3. Dosoretz D.E., Shipley W.U., Blitzer P.H. et al. // *Cancer.* — 1981. — Vol. 48. — P. 2184–2190.
4. Fossa S.D., Aass N., Kaalhus O. // *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1989. — Vol. 16. — P. 383–388.
5. Fossa S.D., Horwich J.M., Russell J.T. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 17. — P. 1146–1154.
6. Hamilton C., Horwich A., Easton D. et al. // *Radiother. Oncol.* — 1986. — Vol. 6. — P.115–120.
7. Thomas G.M., Rider W.D., Dembo A.J. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1981. — Vol. 7. — P. 1413–1417.
8. Fossa S.D., Theodorsen L., Norman N. et al. // *Fertil. Steril.* — 1990. — Vol. 54. — P. 493–496.
9. Jacobsen K.D., Olsen D.R., Fossa K. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1997. — Vol. 18. — P. 95–102.
10. Hanks G.E., Herring D.F., Kramer S. // *Ibid.* — 1981. — Vol. 7. — P. 1413–1417.
11. Fossa S.D., Aass N., Kaalhus O. // *J. Surg. Oncol.* — 1988. — Vol. 39. — P.43–63.
12. Hamilton C., Horwich A., Bliss M.J. // *Radiother. Oncol.* — 1987. — Vol. 10. — P. 85–90.

Н.Г. Семикоз, В.П. Фефелова,
К.Г. Селезньов, М.Л. Тараненко, А.Р. Ганич
*Донецький обласний протипухлинний центр,
Донецький державний медичний університет
ім. М. Горького*

Променева терапія раку гортані із застосуванням гідроксисечовини *Radiotherapy for pharyngeal cancer with the use of hydroxiurea*

Рак гортані (РГ) посідає перше місце серед злоякісних новоутворів голови й шиї, а за питомою вагою серед усіх злоякісних новоутворів — восьме місце (1,9%).

Комбінований метод є провідним у лікуванні РГ, оскільки дозволяє домогтися найбільшого відсотка вилікування хворих. При комбінованому лікуванні (КЛ) більшість спеціалістів віддають перевагу доопераційному опромінюванню, мотивуючи це тим, що в деяких хворих із радіочутливими пухлинами можна досягти вилікування без операції. Метою доопераційного опромінювання є зменшення біологічної активності пухлини та її розмірів, пригнічення субклінічних метастазів, тобто підвищення абластичності при виконанні операції. На жаль, з іншого боку, комбінований метод частіше призводить до порушень функцій гортані.

Метою нашої роботи було вивчення потенціальної дії гідроксисечовини при проведенні дистанційної гамма-терапії.

Для посилення дії ПТ ми застосовували гідроксисечовину («Гідреа» фірми «Bristol—Myers Squibb», Італія) по 1 капс. (500 мг) за 2 год до сеансу радіаційного впливу. Променеву терапію проводили на апаратах РОКУС і АГАТ—Р із застосуванням методики радіосенсибілізації за такою схемою: 0,1 Гр через 3-хвилинну перерву 0,9 Гр з кожного поля. Ритм опромінювання — 5 разів на тиждень, з двох зустрічних полів. Опромінювання проводили в два етапи до СОД 60–70 Гр із перервою між I і II етапами 10–12 днів.

Слід відзначити, що ефекти гідроксисечовини ґрунтуються на тому, що гідроксикарбамід має здатність діяти летально у відношенні нормально радіорезистентних клітин на стадії S-клітинного циклу та зупинення інших клітин на стадії клітинного циклу G1 або на стадії, що передує синтезу ДНК, коли клітини є найбільш чутливими до впливу опромінювання. Відзначено також, що гідроксикарбамід за ра-

хунок супресії синтезу ДНК пригнічує нормальний процес репарації в клітинах, ушкоджених, але не вбитих опроміненням, через що значно знижується виживання клітин.

Променева терапія за зазначеною вище методикою була проведена 39 хворим на РГ віком 34–67 років. Контрольну групу склали 62 порівнянних дослідній групі пацієнти, які одержали ПТ методом дробного фракціонування без гідроксисечовини і радіосенсибілізації. Розподіл хворих за віком суттєво не відрізнявся від розподілу у контрольній групі та від даних літератури. Так, вікову групу 31–40 років склали 8 пацієнтів (20,5%), 41–50 — 14 (35,9%), 51–60 — 11 (28,2%), а 61–70 — 6 (15,4%). У контрольній групі пацієнти розподілялися за віком таким чином: 16,1; 43,5; 33,9 і 6,4% відповідно.

Привертає увагу й питома вага за давнених випадків — в обох групах частота РГ III ст. коливалась у межах 62–64%.

Ми спостерігали гострі променеві реакції в дослідній групі у вигляді епітелітів і вологих епідермітів у 5 (12,8%), у вигляді перихондриту — в 1 (3,9%) хворого, тоді як у контрольній групі ці реакції та ускладнення спостерігались у 26 (41,9%) і 5 (8,1%) відповідно.

Повну резорбцію пухлини в дослідній групі досягнуто в 28 (71,8%), в контрольній групі — у 38 (61,3%) хворих.

Треба зазначити також задовільне перенесення пацієнтами описаного вище методу лікування й відсутність у них побічних явищ та ускладнень, які спостерігаються, як правило, при стандартному хемопроменевому лікуванні.

На підставі даних аналізу результатів лікування хворих на РГ із застосуванням гідроксисечовини на фоні радіосенсибілізації та порівняння їх із результатами в контрольній групі ми переконалися у доцільності застосування даної методики, враховуючи те, що кількість променевих ускладнень і реакцій у вигляді перихондритів і вологих променевих епідермітів в 3 рази менше при застосуванні запропонованої вище методики, ніж у контрольній групі. Водночас повна резорбція пухлини в дослідній групі досягнута майже у 71,8% хворих на РГ, а в контрольній — у 61%.

Запропонована нами методика проста в застосуванні й не потребує госпіталізації хворих, тому що суттєво не погіршує їх самопочуття.

Н.Г. Семикоз, Н.Г. Куква, А.О. Шуміло, М.Л. Тараненко, А.Р. Ганич, А.В. Бондар
Донецький протипухлинний центр,

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

Досвід лікування метастатичних уражень печінки методом променевої терапії

The experience of radiotherapy application to liver metastases treatment

Вторинні ураження печінки зустрічаються в онкологічній практиці досить часто — практично в кожного третього онкологічного хворого. Найчастіше причиною метастазів у печінку є новоутвори шлунково-кишкового тракту, потім — злоякісні пухлини грудної залози, легень. Характерними є аденокарциноми з різним ступенем зрілості. На жаль, для вторинного ураження печінки властива множинність метастатичних вузлів і, як наслідок, утягнення в пухлинний процес значного об'єму печінкової паренхіми.

Найчастіше вторинні ураження печінки діагностують протягом першого року після виявлення первинної пухлини. Наступний пік метастазування припадає на 1–2-й роки після виявлення первинної пухлини. У подальшому частота вторинних пухлинних уражень печінки значно знижується.

Не можна не звернути увагу на порівняно невелику кількість праць, присвячених темі лікування хворих із вторинними злоякісними ураженнями печінки. Існуюча література не дозволяє зробити однозначні висновки про найбільш ефективні методи лікування. З одного боку, можна припустити, що найефективнішим методом лікування метастазів у печінку є хірургічний [1]. Однак, незважаючи на результати, які подають надію, треба визнати, що оперативне лікування досі застосовується лише окремими хірургами та в небагатьох хворих. Найбільш розповсюдженим методом лікування метастазів у печінку є хемотерапія (паліативний метод). За даними деяких авторів, він дозволяє домогтися суб'єктивного ефекту в 10–14% хворих, а середня тривалість життя при цьому складає 7–9 місяців. До недоліків методу можна віднести відносно велику вартість і погану переносність хемотерапії пацієнтами.

Технічно найбільш доступний і простий метод лікування метастазів у печінку — дистанційна променева терапія.

Променева терапія (ПТ) — один із методів, який дозволяє поліпшити якість життя пацієнтів із метастатичними ураженнями печінки за рахунок зменшення вираженості симптомів даного ураження. Треба відзначити, що про доцільність використання ПТ, а також про стандарти лікування метастатичних уражень печінки досі не існує єдиної думки.

Широкому використанню дистанційної ПТ у лікуванні метастазів пухлини в печінку великою мірою перешкоджає побоювання викликати променеве

ушкодження печінки. Так, у праці [2] вказують на появу ознак гепатиту при опроміненні печінки в дозі 40 Гр у 3 із 4 хворих.

Проте деякі автори все ж відзначають успішне застосування ПТ у таких хворих. Так, наприклад, [3] повідомили про лікування метастазів у печінку, виходячи з патогенетичних основ її променевого ушкодження — дистанційне опромінювання вони застосовували з введенням антикоагулянту (варфарин). При такому варіанті автори не спостерігали розвитку променевих гепатитів при сумарних дозах тотального опромінення від 30 до 50 Гр. У кооперованому дослідженні [4] дистанційна ПТ була проведена 109 хворим із метастатичним ураженням печінки. При солітарних метастазах опромінювали всю печінку в дозі 30,0–30,4 Гр за 15–19 фракцій і додатково в дозі 20 Гр прицільно опромінювали уражену ділянку. При множинних осередках ураження сумарна доза на весь об'єм печінки складала 21–37 Гр і проводилася за 7–15 фракцій. В результаті проведення ПТ за такою методикою у 55 % хворих було досягнуто зменшення болю, у 49 % — нудоти, у 45 % — зниження температури тіла, у 33 % — зменшення асцити; поліпшення апетиту відзначили 28 % хворих, а в 27 % зменшилась жовтяниця. При цьому в жодного хворого лікування не ускладнилося розвитком променевого гепатиту.

Результати описаних вище досліджень дозволяють зробити висновок про ефективність ПТ при метастатичному ураженні печінки. Найбільш перспективним у цій галузі ми вважаємо розроблення нових методик фракціонування дози й застосування методу радіосенсибілізації.

Метою нашої роботи було вивчення безпосереднього та віддаленого результатів лікування метастатичних уражень печінки методом ПТ із застосуванням радіосенсибілізації.

Наш клінічний досвід ґрунтується на лікуванні 11 хворих на рак різних локалізацій, в яких клінічно та інструментально були підтверджені метастатичні ураження печінки.

У спостережуваній групі було 6 чоловіків (54,5 %) і 5 жінок (45,5 %). Первинна пухлина локалізувалася в органах шлунково-кишкового тракту в 5 чоловік (45,5 %), у грудній залозі — в 4 (36,3 %), в легенях — у 2 (18,2 %).

Солітарний метастаз у печінку ми спостерігали лише в 1 (9,1 %), у решти хворих (90,9 %) ураження печінки було множинним.

У 4 (36,3 %) пацієнтів печінка була єдиним місцем локалізації віддалених метастазів, у 63,7 % були й інші осередки віддаленого метастазування.

Усі хворі до початку лікування мали яскраво виражену клінічну симптоматику ураження печінки, а також відхилення біохемічних показників.

Променеву терапію проводили в режимі суперфракціонування дози, 2 рази на день із РОД 1 Гр через 4 години. Сеанс ПТ проводили за такою схемою: вранці з переднього поля опромінювали зону печінки у дозі 0,1 Гр, після 3-хвилинної перерви з того

ж переднього поля опромінювали печінку в дозі 0,4 Гр, потім із заднього поля — в дозі 0,5 Гр. Вдень (через 4 год) опромінювали печінку із заднього поля в дозі 0,1 Гр, після 3-хвилинної перерви — 0,4 Гр на зону печінки із заднього поля і 0,5 Гр — на зону печінки з переднього поля. Опромінювання проводили до СОД 30 Гр. Поля опромінювання обирали після топометричної підготовки хворого на підставі рентгенологічних або ультразвукових даних.

Вже до середини курсу ПТ в 4 хворих і в 5 по закінченні (36,7 і 45,5 % відповідно) зникли больові відчуття, поліпшився загальний стан, у 9 (81,9 %) до кінця лікування намітилася тенденція до нормалізації біохемічних показників.

Разом із тим у жодного пацієнта ми не відзначали проявів променевих реакцій та ускладнень у вигляді променевих гепатитів, ушкоджень органів шлунково-кишкового тракту, які потрапляли в зону опромінювання.

У 2 (18,9 %) хворих ми спостерігали загальні променеві реакції організму в вигляді лейкопенії та анемії, які купірували проведенням гемостимулювальної терапії. Отже, променеве лікування проводили без перерв.

Середня тривалість життя хворих склала 7–9 місяців після закінчення курсу ПТ на зону печінки. Слід відзначити, що причиною смерті 2 (18,9 %) хворих стало не метастатичне ураження печінки та її наслідок — печінкова недостатність, а генералізація первинного пухлинного процесу й метастази у легені та головний мозок.

Таким чином, майже у 82 % хворих із метастатичними ураженнями печінки запропонований метод ПТ дозволив одержати виражений симптоматичний ефект, включаючи навіть корекцію біохемічних показників.

Виявлено, що показники середньої тривалості життя хворих із метастатичними процесами в печінці при проведенні їм ПТ із застосуванням методу радіосенсибілізації, практично не відрізняються від таких показників при проведенні лише хемотерапевтичного лікування.

Встановлено, що при опроміненні зони печінки за запропонованою методикою практично не спостерігаються променеві реакції та ускладнення, пов'язані з радіаційним ураженням печінки.

Дистанційна ПТ є найбільш простим і доступним методом лікування метастатичного ураження печінки. Вона може бути використана навіть при порушеній функції печінки, тобто, коли хемотерапію застосовувати не можна.

Разом із тим нині лише ведеться пошук найоптимальніших режимів фракціонування та можливостей поєднання ПТ із радіомодифікувальними агентами.

Література

1. Ramming K.P., Sparks F.C., Eilber F.R. et al. // *Seminars Oncol.* — 1974. — Vol. 4. — P. 71–80.
2. Ingold J.A., Reed G.B., Kaplan H.S. et al. // *Amer. J. Roentgenol.* — 1965. — Vol. 93. — P. 200–208.
3. Lightdale C.J., Wasser J., Coleman M. et al. // *Cancer (Philad.)*. — 1979. — Vol. 43. — P. 174–181.
4. Borget B.B., Gelber R., Brsdy L.W. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol.* — 1981. — Vol. 7. — P. 587–591.

Л.І. Симонова, І.М. Пономарьов,
В.З. Гертман, С.Н. Пушкар
Інститут медичної радіології
і.м. С.П. Григор'єва АМН України (м. Харків)

Вплив різних схем променевої терапії на показники ліпідного профілю сироватки крові у хворих на рак грудної залози I–II стадій

Influence of various radiation therapy protocols on blood serum lipid indices in patients with stage I–II breast cancer

Променева терапія (ПТ) є найважливішим компонентом лікування раку грудної залози (РГЗ), особливо ранніх стадій, коли використання саме променевого компонента найбільш істотно знижує частоту місцевих рецидивів віддалених метастазів [1]. Втім післяпроменеві метаболічні порушення в подальшому можуть впливати на якість життя хворих. Певною мірою характер цього впливу залежить від застосованої програми ПТ.

Метою даної роботи стало порівняльне вивчення стану показників ліпідного профілю сироватки крові в хворих на РГЗ I–II ст. при різних програмах комбінованої терапії.

Було обстежено 60 пацієнток із РГЗ I–II ст. (T1–2 N0–1 M0), віком 35–65 років. Хворих було розподілено на 3 групи: перша — 26 осіб, до комплексу лікування яких включили перед- і післяопераційну ПТ з виконанням мастектомії; друга — 22 пацієнтки, яким, на відміну від 1-ї групи, передопераційне опромінювання не проводили; третя — 12 осіб, яким після органозберігальної операції була проведена ад'ювантна променева терапія (СОД 60 Гр).

Передопераційну ПТ проводили на уражену грудну залозу й однойменну пахвову ділянку по 5 Гр щодня 5 разів на тиждень, на грудну залозу до СОД 25 Гр і на пахові лімфатичні вузли по 4 Гр щодня до СОД 20 Гр. У разі наявності метастазів у регіонарні лімфовузли проводилося післяопераційне опромінювання дробними фракціями на надпідключичні і парастернальні лімфатичні колектори по 2 Гр на кожне поле 5 разів на тиждень до СОД 40–45 Гр.

При виконанні органозберігальної операції в післяопераційному періоді ПТ здійснювали класичним фракціонуванням на грудну залозу в СОД 60 Гр, регіонарні лімфовузли — 40–45 Гр.

Показники ліпідного профілю визначали при первинному обстеженні (вихідний рівень) і після закінчення комбінованої терапії. У сироватці крові хворих визначали рівень загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів високої (ЛПВГ), низької (ЛПНГ) і дуже низької густини (ЛПДНГ), а також розраховували коефіцієнт атерогенності крові ($K_{ат}$), що відбиває співвідношення атерогенних і антиатерогенних ліпопротеїнових фракцій.

Рівень холестерину і тригліцеридів визначали ферментативним методом за допомогою стандартних діагностикумів виробництва фірми «Dia System Int.» (Німеччина).

Холестерин фракції ЛПВГ визначали в супернатанті після осадження ліпопротеїнів низької і дуже низької густини за допомогою гепарин-марганцевого реактиву [2]. Холестерин фракції ЛПДНГ і ЛПНГ розраховували за загальноприйнятими формулами [2], $K_{ат}$ — за формулою А.Н. Климова [3].

Кров для дослідження брали з ліктьової вени вранці, натще.

Середні статистичні значення показників ліпідного профілю в хворих із РГЗ до і після повного курсу комбінованої терапії наведені в таблиці.

Вихідні середньостатистичні значення вивчених ліпідних показників для всіх обстежених хворих у цілому відповідають статевим і віковим популяційним стандартам [2].

Аналіз отриманих даних показує, що зміни ліпідного профілю в хворих на РГЗ після ПТ демонстрували тенденції до підвищення атерогенності крові в усіх обстежених групах. Відзначено основне порушення ліпідного метаболізму в обстежених хворих — розвиток дисліпопротеїнемії (ДЛП).

У 1-й групі відразу після завершення повного курсу ПТ середні значення основних ліпідів сироватки крові (загального холестерину і тригліцеридів) практично не відрізнялися від вихідних значень. Однак при цьому вірогідно знижувався рівень антиатерогенної ліпопротеїнової фракції ЛПВГ (на 20 % від вихідного) і підвищувався рівень ліпопротеїнової фракції ЛПНГ (на 16 % від вихідного). В результаті приблизно в 1,4 разу підвищувався коефіцієнт атерогенності ($p < 0,05$).

Показники ліпідного профілю в 2-й групі демонстрували більш виражені зміни атерогенного напрямку після мастектомії та післяопераційного курсу ПТ. Відзначалося підвищення рівня ЗХ (на 14 %, $p < 0,05$). Рівень ТГ підвищувався істотніше — у 1,5 разу ($p < 0,01$). Крім гіперліпемії, у 2-й групі також розвивалася пострадіаційна дисліпопротеїнемія — приблизно однаково знижувався рівень ЛПВГ і підвищувався рівень ЛПНГ (на 11 і 16 % відповідно, $p < 0,05$). Коефіцієнт атерогенності зростав у 1,3 разу ($p < 0,05$).

У 3-й групі (після органозберігальної операції і ПТ) зафіксована, в основному, та ж картина, що й у 2-й групі, тобто підвищення рівня ЗХ (на 24 %, $p < 0,05$) і ЛПНГ (на 69 %, $p < 0,001$). Рівень антиатерогенної фракції ЛПВГ знижувався, як і в інших групах — на 30 % ($p < 0,05$). Проте в даній групі особливістю було зниження рівня ТГ (на 30 %, $p < 0,05$). Незважаючи на це, рівень $K_{ат}$ підвищувався після лікування через атерогенні зміни інших фракцій навіть більшою мірою, ніж в описаних раніше групах, — в 1,85 разу ($p < 0,01$).

Аналіз отриманих результатів показників ліпідного профілю після проведення комбінованого лікування дозволив виявити певні розбіжності у вираженості їх змін залежно від схеми ПТ. Розщеплений курс ПТ (до і після мастектомії) спричинив менш виражені зрушення ліпідного обміну на завершення лікування.

Показник		1-ша група (n = 26)		2-га група (n = 22)		3-тя група (n = 12)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ммоль/л	середнє значення	4,7 ± 0,25	5,2 ± 0,35	5,05 ± 0,22	5,76 ± 0,23*	4,38 ± 0,29	5,45 ± 0,36*
	медіана	4,68	5,2	4,86	5,8	4,43	4,97
ТГ, ммоль/л	середнє значення	0,89 ± 0,07	0,91 ± 0,11	1,17 ± 0,09	1,85 ± 0,18*	1,33 ± 0,12	0,94 ± 0,09*
	медіана	0,84	0,93	1,03	1,74	1,3	0,89
ЛПВГ, ммоль/л	середнє значення	1,3 ± 0,09	1,06 ± 0,06*	1,42 ± 0,036	1,27 ± 0,041*	1,37 ± 0,12	0,97 ± 0,1*
	медіана	1,29	1,12	1,41	1,27	1,32	0,01
ЛПНГ, ммоль/л	середнє значення	3,0 ± 0,21	3,72 ± 0,32*	3,15 ± 0,17	3,67 ± 0,18*	2,41 ± 0,25	4,07 ± 0,31*
	медіана	2,92	3,55	3,21	3,72	2,5	4,12
ум. од.	середнє значення	3,03 ± 0,33	4,2 ± 0,5*	3,12 ± 0,28	4,05 ± 0,31*	2,61 ± 0,25	4,85 ± 0,52*
	медіана	2,6	3,83	2,61	3,64	2,41	4,65

Примітка. * — $p < 0,05$ відносно показників до лікування.

Так, рівні основних ліпідних фракцій крові пацієнток у 1-й групі (ОЗ і ТГ) знаходилися в межах вихідних значень. У хворих, які одержували тільки післяопераційний курс ПТ (2-га і 3-тя групи), розвивалися більш виражені гіперліпідемічні зрушення з вірогідним збільшенням ОЗ. Цікавим і не зовсім зрозумілим є зниження рівня ТГ у хворих 3-ї групи після лікування, що однак, у цілому, не змінювало атерогенної спрямованості змін ліпідного профілю в даній групі. Ймовірно, це пов'язано з характером оперативного втручання (органозберігальна операція), при якому зберігаються тканини грудної залози, в тому числі й жирові, а споживання метаболітів і ліпідів цими тканинами може збільшуватися з відповідним зниженням метаболітів крові.

Таким чином, у всіх обстежених групах зрушення ліпідного метаболізму характеризувалися атерогенною спрямованістю. Відразу після закінчення курсу ПТ у хворих усіх груп відзначався початок формування дисліпопротеїнемій II типу (підвищення ЛПНГ і зниження ЛПВГ), розвиток яких надалі збільшує атеросклеротичні зміни судин і збільшує кардіологічну захворюваність даного контингенту. Слід зазначити, що для жінок істотним фактором ризику серцево-судинних захворювань і діабету II типу є підвищений рівень ТГ [4]. З огляду на це більш позитивними можна вважати зміни після органозберігальної операції і відповідного курсу ПТ.

Виявлені зміни ліпідного метаболізму можуть надалі впливати на якість життя та її тривалість у пацієнтів із РГЗ, зважаючи на її високий відсоток при використанні сучасних методів ранньої діагностики й ефективної системної протипухлинної терапії. Добре відомо, що гіперліпідемія та атерогенні дисліпопротеїнемії є важливими факторами ризику коронарних захворювань, інфарктів міокарда, порушень церебрального кровообігу [3]. У працях В.Ф. Семиглазова відзначається, що 10 років тому в багатьох онкологічних центрах західних країн було припинене проведення ПТ, враховуючи результати Оксфордського загального аналізу, який показав недостатнє збіль-

шення виживаності та виникнення пізніх фатальних інфарктів міокарда. Скорочення смертності серед хворих на РГЗ від раку «компенсувалося» збільшенням смертності від ішемії міокарда [1].

Нині ад'ювантну ПТ проводять хворим на РГЗ, які одержують системну терапію. Це дозволяє скоротити частоту рецидивів без істотного скорочення тривалості життя. Однак питання про механізми кардіотоксичної дії ПТ залишається актуальним.

Отримані в цій роботі дані свідчать на користь того, що гіполіпідемічні препарати, ймовірно, доцільно використовувати ще на етапі післяопераційного опромінювання в комплексі супровідної терапії, з урахуванням особливостей змін ліпідного профілю залежно від використання програми протипухлинної терапії.

Література

1. Семиглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Арзуманов А.С. *Опухоли молочной железы (лечение и профилактика)*. — Алматы, 2001. — 344 с.
2. *Лабораторное измерение липидов, липопротеинов и аполипипотеинов* // Под ред. Н. Рифаи, Г. Варника. — Фармус Принт, 1997. — 429 с.
3. А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. *Обмен липидов, липопротеинов и его нарушения*. — СПб: Питер, 1999. — 501 с.
4. Сметник В.П., Шестакова И.Г. // *Тер. архив*. — 1999. — №10. — С.61–65.

В.М. Соколов, О.П. Овчаренко,
Г.М. Рожковська, М.В. Пилипюк,
Л.В. Левчук, Л.З. Зайцева

Одеський державний медичний університет

Аналіз ефективності та перспективи її підвищення при комбінованому лікуванні онкологічної оториноларингологічної патології

The analysis of efficacy and prospects of its improvement in combined treatment of ENT oncopathology

Оцінку ефективності комбінованого лікування 167 пацієнтів із онкологічною оториноларингологічною патологією (ООП) виконано на основі резуль-

татів, отриманих у відділеннях ООП та променевої терапії (ПТ) міської клінічної лікарні (МКЛ) № 11 м. Одеси в 1999–2002 рр. Діагностику виконано на основі клініко-рентгенологічних досліджень, включаючи комп'ютерну томографію (КТ).

Хемотерапію проводили двома курсами з 2–3-тижневим інтервалом. Кожний курс хемотерапії включав внутрішнє введення 500 мг/м² 5-фторурацилу (з 1-ї по 5-ту добу) і 20 мг/м² цисплатини (з 8-ї по 12-ту добу).

Опромінювання починали через годину після введення цитостатика на апараті АГАТ-С у статичному режимі традиційного фракціонування (5 фракцій на тиждень) при разовій дозі 2 Гр до СОД 40 Гр.

До об'єму опромінення включали всю гортань і зони найближчого ймовірного субклінічного лімфогенного метастазування після підведення близько 40 Гр, що складає приблизно 2/3 умовно канцеридної дози. Оцінювали попередній результат за ступенем регресії пухлини. При швидких темпах регресії продовжували ПТ до 65–70 Гр. Хворим із незначною регресією пухлини проводили оперативне лікування.

Через 3–5 тижнів після завершення ПТ за наявності залишкової пухлини здійснювали радикальну операцію. Якщо після опромінювання пухлина гортані піддавалася регресії, то гортань не видаляли. Шийну клітковину висікали при частковій регресії метастатичних вузлів.

При множинних та малозміщуваних шийних метастазах здійснювали операцію Крайля.

Щоб ліквідувати утворення дефектів унаслідок операції з приводу раку язика та дна порожнини рота, застосовували розроблені в МКЛ № 11 м. Одеси способи (патент № 1771-11) реконструктивно-відновних операцій артеріалізованими шкірно-м'язовими шматками.

Поряд із діагностичним КТ-дослідженням для формування полів опромінювання проводили КТ-топометрію в тому ж положенні пацієнта, що й при планованому опромінюванні. Комп'ютерно-томографічне дослідження виконували в ділянці центру опромінення та на 1 см усередину від межі полів опромінювання.

Хворих віком до 40 років було небагато (3,96 %). У віковому інтервалі від 41 до 50 років відбувалося різке зростання кількості хворих (20,7 %). У вікових інтервалах 51–60 років, 61–70 та понад 71 рік кількість хворих складала відповідно 31,9; 29,0 та 15,6 %.

Переважаючою локалізацією ООП є рак гортані та рак глотки — 44,7 і 42,1 % відповідно.

Первинне звернення по медичну допомогу в випадках раку всіх локалізацій трапляється переважно при III–IV його стадіях. Особливо пізно зверталися по медичну допомогу пацієнти з раком глотки в IV стадії (62,4 %) та раком дна порожнини рота і язика (45,2 %).

Найефективнішим комбіноване лікування виявилось у випадках раку порожнини та придаткових па-

зух носа (70 %). Неefективним лікування було у 8–15 % хворих (рак різної локалізації).

Аналіз результатів лікування різних відділів глотки виявив найвищу ефективність щодо ротоглотки (84,3 %) й найменшу — гортаноглотки (37,5 %).

Надто пізно зверталися (на IV ст.) пацієнти з раком носоглотки (71,7 %) та грушоподібних рецесусів (70,3 %).

Ефективним лікування даних відділів виявилось в 30–50 %.

Відомо, що більшість пухлин носоглотки часто і рано метастазує в регіонарні лімфатичні вузли, якими є позаглоткові, глибокі яремні та далі — надключичні. Частість метастатичного ураження лімфатичних вузлів може досягати 30–85 %, а метастази в ділянці ший нерідко є першим помітним симптомом раку носоглотки.

Звернення на ранніх стадіях раку всіх відділів гортані не перевищує 10 % (для середнього відділу). На другій стадії максимальна ураженість також характерна для середнього відділу (35,6 %). Однаково часто (близько 40 %) зверталися по медичну допомогу пацієнти з раком усіх відділів гортані. Особливо пізно вперше зверталися пацієнти з раком вестибулярного та підскладкового відділів гортані — відповідно 47,4 та 52,9 %.

Проведений аналіз показав, що обстежений контингент почав лікування переважно на пізніх стадіях, що не відрізняється від даних більшості авторів [1–2]. Повний регрес пухлини був найвищим, порівняно з іншими відділами гортані, у середньому відділі.

Ефективність у даній групі була на 28 % вищою, ніж після радикальної ПТ [3].

Імовірно, підвищенню ефективності лікування в наведених роботі сприяла топометрія для точної централізації та формування полів опромінювання на основі КТ-дослідження з подальшим контролем під час та після ПТ [4].

Аналіз результатів хірургічного лікування хворих із ростом пухлини, що тривав, або з рецидивом раку порожнини рота підтверджує доцільність активного хірургічного підходу до хворих, яких раніше вважали безнадійними.

На основі порівняння ефективності комбінованого лікування пізніх стадій раку гортані та глотки, проведеного у відділенні онкологічної оториноларингологічної патології МКЛ № 11 м. Одеси, та даних літератури [5–7] були виявлені нові підходи до підвищення його ефективності.

Найперспективнішими шляхами розширення терапевтичних можливостей ПТ є застосування різних хемічних та фізичних засобів, які підвищують радіочутливість пухлин (електрон-акцепторні сполуки, нормобарична газова гіпоксія, локальна НВЧ- та УВЧ-гіпертермія, низькоінтенсивне інфрачервоне, лазерне випромінювання, постійне магнітне поле, щільноіонізувальне випромінювання — нейтронна терапія, різні режими фракціонування та різні види випромінювання).

Дистанційну терапію іноді рекомендують в разі необхідності доповнювати брахітерапією.

Застосування радіомодифікаторів дозволяє поліпшити не тільки віддалені, але й функціональні результати лікування.

Щоб збільшити тривалість виживання й поліпшити якість життя пацієнтів із генералізованими формами пухлин гортані й глотки, потрібно ширше застосовувати рекомендації ВООЗ щодо лікарського супроводу комбінованого лікування з одночасним характеризуванням загального стану хворого за шкалою ВООЗ.

Невирішеними проблемами залишаються складності ранньої діагностики ООП та її профілактики.

Звичайні профілактичні заходи слід доповнювати пошуками етіологічного фактора злоякісних захворювань герпесоподібного вірусу Епштейна-Барра, зокрема Н1-А.

Отже, підвищення ефективності лікування пізніх стадій ООП потребує комплексних, додаткових до існуючих, організаційно-методичних заходів.

Література

1. Ольшанский В.О., Кожанов Л.Г. // *Вестн. оториноларингол.* — 1995. — № 4. — С. 8–10.
2. Битюцкий П.Г., Трофимов С.И., Романов И.В. и др. // *Мед. консульт.* — 2000. — Т. IV, 3. — С. 25–32.
3. Мардынский Ю.С., Ануреев В.Г., Лопатин В.Т. // *Вопр. онкол.* — 2000. — Т. 46, № 6. — С. 708–712.
4. Parsons C.A., Chapman P., Counter R.T., Grundy A. // *Clin. Radiol.* — 1980. — Vol. 31, № 5. — P. 529–533.
5. Brady L. et al. // *Cancer.* — 1993. — Vol. 72. — P. 3463–3469.
6. 9th International symposium «Supportive Care in Cancer» St. Gallen, Switzerland, 1997 // *Support Care Cancer.* — 1997. — Vol. 5, № 2. — P. 149–190.
7. Henk I. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1981. — Vol. 7, № 8. — P. 1125–1128.

В.П. Старенький, М.А. Ішханова,
Л.В. Забобоніна, І.Б. Шустов
*Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України (м. Харків)*

Гормональний гомеостаз і експресія деяких маркерів у хворих на рак легені в процесі променевого лікування

Hormonal homeostasis and expression of some markers in patients with lung cancer during radiation therapy

Висока захворюваність та смертність хворих на рак легені (РЛ), незадовільні результати основних методів лікування, в тому числі й променевого, визначають актуальність проблеми підвищення контролю за ефективністю лікування й прогнозування перебігу злоякісного новоутвору легені [1–3].

Відсутність досить надійних методів моніторингу за ефективністю протипухлинної терапії диктує необхідність пошуку нових високоспецифічних і чутливих технологій діагностики. Цим вимогам відповідають методи імуноферментного аналізу пухлиноасоційованих маркерів (ПАМ), які знаходять усе більше застосування в клінічній онкології (раково-ембріо-

нальний антиген — РЕА, нейронспецифічна енолаза — НСЕ та бомбезин) [4–9].

Незважаючи на велику кількість досліджень з використання ПАМ як маркерів при РЛ, залишається чимало суперечливих і нез'ясованих питань. Існуючий погляд щодо необхідності поєднання маркерів, різних за своїм генезом, для діагностики й моніторингу РЛ досить обґрунтований [10].

Дослідження останніх 10–15 років дають підстави говорити про гормональний гомеостаз як певний протипухлинний захист, порушення якого має значення не лише при канцерогенезі, але й при оцінці ефективності спеціальних методів лікування та прогнозу подальшого перебігу захворювання [11–12].

З огляду на викладене, метою нашої роботи стало вивчення показників гормонального фону та рівня експресії ПАМ у динаміці променевої терапії (ПТ) хворих на РЛ та оцінка можливості їх використання для моніторингу ефективності лікування.

В роботі вивчено функціональний стан гіпофізарно-адреналової та гіпофізарно-тироїдної систем, а також рівні ПАМ (РЕА, НСЕ, бомбезин) у сироватці крові 52 осіб віком 42–60 років, хворих на РЛ IIIa і IIIb ст. у процесі ПТ.

Переважаючим гістотипом пухлини був недрібноклітинний рак (87 %) різного ступеня диференціації.

Визначення рівня гормонів (АКТГ, кортизолу, T_3 , T_4 та ТТГ), а також ПАМ проводили із застосуванням радіоімунологічних наборів RIA — тест-систем фірм «Амершам» (Великобританія), DRG (США) в сироватці крові до, в середині й після завершення курсу ПТ.

Опроміювання здійснювали за стандартною методикою: по 2 Гр 5 фракцій на тиждень до СОД 60–65 Гр (радикальна програма — 19 пацієнтів), 40–45 Гр (паліативна програма — 14 осіб) та за методикою прискореного фракціонування (по 1,6 Гр 2 фракції на день з інтервалом 6 годин до СОД 72 Гр — 19 хворих). До контрольної групи були включені 18 осіб, що хворіли на хронічні неспецифічні захворювання легень.

Порівнювальний аналіз проводили за t-критерієм Стьюдента.

В результаті проведеного лікування групу хворих, які отримували опроміювання за радикальною програмою, розділили на 2 підгрупи — 1-шу (16 пацієнтів, у яких досягнута позитивна динаміка у вигляді повної чи понад 50 % регресії первинного осередку) і 2-гу (17 хворих, у яких лікування було менш успішним: регресія менше 50 %). До 3-ї групи увійшли 19 осіб, яких лікували за паліативною програмою, а також 5 пацієнтів, у яких радикальне лікування було безуспішним.

Як свідчать дані табл. 1, для хворих на РЛ характерне підвищення функціональної активності гіпофізарно-наднирковозалозної системи.

Рівень АКТГ й кортизолу був підвищеним у всіх групах відносно контролю ($p < 0,05$). Дослідження функції щитоподібної залози показало вірогідне зни-

Таблиця 1 — Вплив променевої терапії на гормональний статус хворих на РЛ

Показник	Контрольна група (n=18)	Етап обстеження	Група		
			1-ша (n=16)	2-га (n=17)	3-тя (n=19)
АКТГ, нг/мл	72 ± 7,7	1	136 ± 6,6*	124 ± 11,4*	131 ± 9,6*
		2	90 ± 3,8**	117 ± 9,4*	135 ± 9,8*
		3	68 ± 6,4**	141 ± 14,4*	120 ± 10*
Кортизол, нмоль/л	391 ± 30	1	1241 ± 123*	1090 ± 81*	1309 ± 120*
		2	894 ± 78*,**	135 ± 90*,**	1222 ± 102*
		3	605 ± 69*,**	1174 ± 76*	1330 ± 120*
Т ₃ , нмоль/л	1,74 ± 0,1	1	0,50 ± 0,07*	0,60 ± 0,04*	0,69 ± 0,04*
		2	0,80 ± 0,08*,**	0,80 ± 0,05*,**	2,20 ± 0,20**
		3	2,10 ± 0,15*,**	1,90 ± 0,2**	0,58 ± 0,04*
Т ₄ , нмоль/л	95 ± 12	1	118 ± 7	88 ± 10	97 ± 8
		2	113 ± 11	99 ± 9	130 ± 18*
		3	111 ± 12	126 ± 13**	97 ± 8
ТТГ, мМОд/л	1,60 ± 0,12	1	1,29 ± 0,10	1,26 ± 0,10	1,26 ± 0,10
		2	1,28 ± 0,15	1,29 ± 0,10	1,26 ± 0,10
		3	1,29 ± 0,10	1,32 ± 0,15	1,33 ± 0,50

Примітка. Тут і далі: 1, 2, 3 — рядки обстеження до, в середині та після лікування відповідно; * — $p < 0,05$ — відносно контролю; ** — $p < 0,05$ — відносно обстеження до лікування.

Таблиця 2 — Експресія онкомаркерів у процесі променевого лікування хворих на РЛ

Показник	Контрольна група (n=18)	Етап обстеження	Група		
			1-ша (n=16)	2-га (n=17)	3-тя (n=19)
РЕА, нг/мл	8,0 ± 0,8	1	91,3 ± 12,3*	67 ± 13*	79,4 ± 16,4*
		2	40,1 ± 6*,**	23,0 ± 6,0*,**	90,1 ± 15,6*
		3	32,4 ± 7*,**	17,3 ± 4,2**	95 ± 17*
НСЕ, нг/мл	10,1 ± 0,3	1	46 ± 2,5*	39,4 ± 1,7*	48 ± 2,3*
		2	21 ± 0,9*,**	18,4 ± 1,2*,**	51 ± 1,3*
		3	13 ± 0,9*,**	15 ± 0,6*,**	55 ± 6,6*
Бомбезин, нг/л	42,3 ± 3,1	1	246 ± 33*	255 ± 21*	261 ± 21*
		2	155 ± 19*,**	164 ± 22*,**	233 ± 41*
		3	113 ± 10*,**	98 ± 9*,**	266 ± 35*

ження трийодтироніну (Т₃). Концентрація ТТГ та тироксину в усіх групах була в межах норми. Цей факт дозволяє говорити про досить збалансовані, але напружені функціональні взаємовідношення в гіпофізарно-тироїдній системі.

У процесі лікування динаміка зазначених гормонів була різною.

Так, у 1-й групі з вираженим позитивним ефектом спостерігалася вірогідне зниження АКТГ й кортизолу до завершення лікування. Причому зниження рівня кортизолу визначалося вже в середині лікування. Коливання рівнів Т₄ і ТТГ було в межах норми. Рівень Т₃ на завершення лікування відновлювався в цій групі до норми, що можна пояснити зниженням концентрації кортизолу, який мав з трийодтироніном негативний зворотний зв'язок [11]. Характер змін тироїдних гормонів свідчить про достатньо збережені резерви системи після завершення ПТ.

У другій групі, де результати радикального лікування були менш успішними, рівень АКТГ залишався без змін, а концентрація кортизолу підвищувалася в середині лікування та знижувалася на завершення ПТ до вихідного значення. Сплеск рівня кортизолу, ймовірно, слід розцінювати як неспецифічну компенсаторну реакцію пухлиноносія на променевий вплив у цілому, про що свідчить характер зміни тироїдних гормонів. На момент завершення лікування спостерігалася тенденція до монотонного підвищення концентрації Т₃ (до норми) та Т₄ на фоні незміненого рівня ТТГ у процесі ПТ. У 3-й групі (паліативне лікування), де клінічні результати були незадовільними, вірогідних змін як АКТГ, кортизолу, так і тироїдних гормонів не встановлено. Підвищення рівня Т₃ ($p < 0,05$) до середини опромінювання ми розцінили як системне відбиття зрушень, спричинених променевим впливом взагалі.

Аналізуючи дані про ПАМ (табл. 2), ми встановили, що в усіх групах перед початком спеціального лікування мало місце підвищення рівнів РЕА, НСЕ, бомбезину ($p < 0,05$).

Дані літератури свідчать, що діагностична чутливість і специфічність РЕА та НСЕ не перевищує 51 і 72 % відповідно [13]. Підвищення рівня зазначених маркерів спостерігається не лише при РЛ, але й у випадках раку яєчників, товстої кишки, сечового міхура, гортані. Експресія РЕА та НСЕ описана також і при неспецифічному запаленні легені як наслідок проведеного раніше променевого лікування. В зв'язку з цим ми цілеспрямовано вивчили характеристики відносно нового онкомаркера — бомбезину — для оцінки ефективності променевого лікування РЛ та його моніторингу.

По завершенні лікування рівні РЕА, енолази та бомбезину в 1-й групі вірогідно знижувалися. Як свідчать отримані дані, концентрація бомбезину чітко корелювала зі ступенем регресії пухлини. Більш раннє зниження рівня кортизолу відносно РЕА та енолази при сприятливому завершенні лікування можна пояснити попереднім пригніченням секреторної, а потім проліферативної активності пухлинних клітин та подальшою їх загибеллю [4, 9, 12].

У 2-й групі також спостерігалось зниження рівня НСЕ, бомбезину й РЕА ($p < 0,05$), причому концентрація останнього була в 3 рази менше за вихідну. Зниження рівня зазначених маркерів передувало відстроченій регресії пухлини, яка спостерігалася в 70 % хворих цієї групи впродовж 1,5–2 місяців.

Вірогідних змін досліджуваних маркерів у 3-й групі не спостерігалось.

Отже, у пацієнтів із РЛ III ст. відзначалося підвищення концентрації РЕА, НСЕ та бомбезину. Гормональний статус характеризувався збільшенням рівня АКТГ, кортизолу та зниженням T_3 .

У процесі ПТ гормональний гомеостаз зазнавав істотних змін, однак без чіткої кореляції з перебігом пухлинного процесу залежно від ефективності опромінювання. Так, у разі сприятливого завершення лікування РЛ, спостерігається зниження концентрації АКТГ, кортизолу, нормалізація T_3 , а також зниження рівнів НСЕ, РЕА й бомбезину. При цьому в хворих із відстроченим клінічним ефектом (2-га група) визначалося випереджуюче зниження рівня НСЕ, РЕА та бомбезину на відміну від гормональних показників. Ця обставина значною мірою знижує діагностичну цінність гормонів, що вивчаються, для моніторингу за хворими. Втім, на наш погляд, дослідження гормонального гомеостазу в пацієнтів із РЛ у процесі лікування дозволяє встановити особливості реакції пухлиноносія на променевий вплив у цілому та оцінити збереженість компенсаторних можливостей, які необхідно враховувати як при наявності супутньої ендокринної патології, так і при призначенні супровідної терапії із застосуванням гормональних препаратів.

Отримані дані свідчать про чітку залежність рівня бомбезину з регресією пухлини в процесі лікування. Проведені нами раніше дослідження [14] підтвердили його високу специфічність (89 %) та чутливість (98–99 %). Комплексне застосування НСЕ, РЕА та бомбезину може бути рекомендовано як додатковий лабораторний контроль за якістю запроваджуваної ПТ та подальшого моніторингу.

На підставі проведеного дослідження можна зробити висновки, що гормональний гомеостаз хворих на РЛ у процесі ПТ характеризується підвищенням рівня АКТГ, кортизолу, зниженням T_3 . В разі сприятливого завершення лікування спостерігається зниження концентрації АКТГ, кортизолу, а також нормалізація рівня T_3 .

Вивчення гормонального гомеостазу в хворих на РЛ дозволяє встановити особливості реакції пухлиноносія на променевий вплив, що слід ураховувати як при наявності супутньої ендокринної патології, так і при призначенні супровідної терапії із застосуванням гормональних препаратів.

Проведені дослідження підтвердили високу чутливість і специфічність бомбезину (98–99 % і 89 % відповідно) стосовно РЛ. Поєднання РЕА, НСЕ та бомбезину підвищує діагностичну інформативність кожного тесту окремо й може бути рекомендоване як додаткове лабораторне дослідження для контролю за ефективністю променевої терапії РЛ та подальшого моніторингу.

Література

1. Jonson D.H. // *Lung Cancer*. — 1993. — Vol. 9. — Supl. — P. 1–19.
2. Давыдов М.И., Пороцкий Б.Е. *Рак легкого*. — М.: Радикс, 1994. — 209 с.
3. Землянная Г.М. *Эпидемиология и профилактика рака легкого / Рак легкого*. — М.: Радикс, 1994. — С. 4–15.
4. Зырянов Б.Н., Сиянов Д.С., Денисенко С.А. *Рак легкого. Новые подходы в диагностике и лечении*. — Томск: Изд-во Томского ун-та, 1997. — 346.
5. Кушлинский Н.Е., Любимова Н.В., Ляшенко А.О. и др. // *Бюл. эксперим. биол.* — 1997. — Т. 123, № 1. — С. 98–100.
6. Лемешко А.О., Кушлинский Н.Е., Любимова Н.В., Давыдов М.И. // *Вопр. биол. мед. и фарм. химии*. — 1998. — № 1. — С. 17–21.
7. Хадарцев А.А., Наумов В.Г., Румянцева Е.Ю. // *Нижегород. мед. журн.* — 1994. — № 1. — С. 91–93.
8. Van der Gaast F., Schoetmakers C.H., Kok T.C. et al. // *Br. J. Cancer*. — 1994. — Vol. 69, № 3. — P. 525–528.
9. Державец Л.А. // *Здравоохран.* — 1998. — № 11. — С. 14–17.
10. Худoley В.Н., Сиянов В.С. // *Эксперим. онкол.* — 1991. — Т. 13, № 2. — С. 47–49.
11. Харченко В.П., Кузьмин И.В. *Рак легкого: Рук-во для врачей*. — М.: Медицина, 1994. — 480 с.
12. Трахтенберг А.Х., Чисов В.И. *Клиническая онкопульмонология*. — М.: ГЭОТАР, Медицина, 2000. — 600 с.
13. Velkovsky H.G., Hoffman H., Discher T.H. et al. // *Pra and Klin. Preumon.* — 1987. — Vol. 41. — Sonder, № 1. — S. 704–705.
14. Мітряєва Н.А., Ісханова М.А., Старіков В.І., Старенький В.П. // *УРЖ*. — 1999. — Т. VII, вип. 1. — С. 53–54.

И.Г. Тарутин, А.Г. Страх, Г.В. Гацкевич
ГУ «НИИ онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова» (г. Минск, Беларусь)

Методическая поддержка системы контроля качества оборудования для лучевой терапии

Methodological support of the system for radiotherapy equipment quality control

В последние годы проблема радиационной защиты пациентов при медицинском облучении, в том числе и лучевой терапии (ЛТ), привлекает особое внимание. Во многих странах мира приняты законы и нормативные документы, посвященные радиационной безопасности населения, в которых рассматриваются и вопросы медицинского облучения.

При ЛТ, в отличие от диагностического облучения, нельзя просто уменьшать поглощенные дозы на пациентов, что связано с необходимостью достижения канцерцидного эффекта в опухолевом очаге. Поэтому в ЛТ главным требованием к радиационной защите пациентов является максимально возможное снижение дозы на нормальные ткани и органы, окружающие мишень. Вторым требованием является обязательное установление в отделениях радиационной онкологии системы гарантии качества ЛТ.

Гарантия качества лучевой терапии (ГКЛТ) представляет собой систему мероприятий, направленных на соблюдение качества технологического процесса ЛТ на всех ее этапах.

Одним из основных элементов ГКЛТ является контроль качества применяемого оборудования.

В Республике Беларусь в течение последних нескольких лет ведется интенсивная работа по созданию национальной методической базы для осуществления контроля качества радиотерапевтических аппаратов и систем планирования облучения. С 1999 г. в республике Беларусь применяются протоколы для определения поглощенной дозы в ЛТ фотонами с энергией выше 1 МВ; фотонами с энергией ниже 0,3 МВ; электронами высоких энергий; в контактном облучении.

Протоколы были созданы на основе Кодов практики МАГАТЭ № 277 и 381. В 2001 г. МАГАТЭ издало Код практики № 398 по определению поглощенной дозы при любых видах дистанционного облучения. По этому документу дозиметрическая калибровка всех аппаратов должна осуществляться только при проведении измерений поглощенной дозы в воде.

Нами совместно с Белорусским центром стандартизации в мае 2003 г. закончена подготовка протокола, соответствующего упомянутому документу МАГАТЭ и межгосударственному стандарту СНГ по проведению измерений. Документ поступит в практические лечебные учреждения в конце текущего года.

Другим не менее важным аспектом контроля качества оборудования является проведение текущего контроля состояния аппаратов и приборов, применяемых

в технологическом процессе ЛТ. Особое значение имеет контроль тех параметров, которые влияют на величину и распределение дозы в теле пациента.

В апреле 2003 г. Минздравом Республики Беларусь утверждены подготовленные нами методики контроля качества гамма-терапевтических аппаратов для дистанционного облучения; медицинских ускорителей электронов; систем планирования облучения.

В мировой литературе можно встретить много различных рекомендаций, включая международные, по контролю качества, однако они часто противоречат друг другу, особенно в отношении частоты проведения проверок и применяемых при этом приборов и вспомогательного оборудования. Поэтому адаптация всех этих документов к региональным условиям с учетом состояния применяемых аппаратов, их соответствия современным мировым требованиям и имеющегося парка контрольных приборов является совершенно необходимой.

Все протоколы предусматривают проверку параметров оборудования при его приемке в клинику для эксплуатации, а также текущую проверку параметров в процессе эксплуатации. Текущая проверка разделяется на ежедневную, еженедельную, ежеквартальную и ежегодную. Понятно, что нельзя ежедневно, еженедельно и ежеквартально проверять все параметры аппаратов, отвечающие за правильный отпуск поглощенной дозы пациентам. В этом случае аппарат не сможет работать в режиме облучения больных. Нами проведено разделение параметров аппаратов на группы, связанные с радиационной безопасностью персонала и пациентов, а также отвечающие за геометрические характеристики полей облучения, за радиационные характеристики полей облучения, за работу систем управления аппаратами, а также за работу устройств и систем, используемых при укладке пациентов на лечебных столах. При ежедневных проверках полностью проверяется вся система радиационной безопасности на аппарате, световые указатели поля облучения и РИП, а также боковые и латеральный центраторы. Такая проверка занимает на аппарате около 20 мин, что вполне допустимо в условиях работы наших диспансеров. На еженедельную проверку параметров аппарата необходимо затратить около 1,5 часа рабочего времени, на квартальную — один рабочий день. Следует добавить, что качественное облучение пациентов в отделениях радиационной онкологии требует обязательного наличия в них клинического дозиметра с необходимым набором ионизационных камер и водных фантомов. Без этого персонал отделения не может дать никакой гарантии качества ЛТ.

Иначе построен протокол контроля качества работы систем планирования облучения. Целью контроля является минимизация источников ошибок и погрешностей (неопределенностей), возникающих при планировании ЛТ на ее различных этапах. Погрешности или источники ошибок планирования можно подразделить на две основные группы:

1. Погрешности алгоритмов расчета распределений дозы и их характеристик, заложенных в КСПО.

2. Источники ошибок, связанные с вводом и обработкой информации о пациенте и его позиционированием на аппаратах ЛТ.

В протокол включены тесты по контролю обеих групп ошибок, включающие регулярные проверки базисных дозиметрических параметров используемых при инициализации системы планирования; второстепенные проверки лечебного плана; *in vivo* дозиметрию.

Все созданные протоколы прошли апробацию в областных клинических онкологических диспансерах.

Сейчас нами начата работа по созданию протоколов контроля качества аппаратов для брахитерапии, симуляторов и томографов, применяемых для лучевой подготовки пациентов.

Нами подготовлен также новый руководящий документ Минздрава «Кабинеты и отделения лучевой терапии. Требования радиационной безопасности» вместо старого ОСТ-42-21-11-81. В этом документе приведены в соответствие с нормативными документами значения допустимой эквивалентной дозы на рабочих местах персонала и, наряду с обычными разделами, касающимися работы персонала, впервые рассматриваются вопросы радиационной защиты пациентов.

Одним из методов проверки достигнутых результатов по контролю качества в нашей стране является проведение МАГАТЭ в 2002 году ТЛД-контроля по почте измерений поглощенной дозы на аппаратах нашей республики. В проверке участвовали все областные и Минский городской диспансер, а также наш институт.

Все без исключения диспансеры успешно выдержали испытания. Отклонение результатов от заданного значения не превышало 4 % при допустимом 5 %.

Отклонение отпущенной дозы от заданного значения в нашем институте составило 0,1 %.

Дальнейшее развитие системы гарантии качества лучевой терапии в республике, начиная с 2003 года, будет создаваться, главным образом, на уровне клинического сопровождения пациентов, подвергающихся лучевому лечению.

О.С. Терешин, А.А. Фокин, А.В. Важенин
*ПНИЛ «Радиационная онкология и ангиология»
ЮУНЦ РАМН (Челябинск, Россия),
Челябинский областной онкологический
диспансер*

О влиянии лучевой терапии злокачественных новообразований на течение атеросклеротического поражения магистральных артерий **Influence of radiation therapy for malignant tumors on the course of atherosclerotic lesions of large arteries**

С учетом расширяющегося применения различных методик лучевой терапии (ЛТ) злокачественных новообразований (ЗНО) и длительных сроков вы-

живания пациентов во многих наблюдениях повышается интерес к поздним осложнениям ЛТ, ранее считавшимися казуистическими. Одно из них — развитие окклюзионно-стенотических изменений в крупных артериях в пределах поля облучения — постлучевая артериопатия (ПЛАП). Крупные артерии обладают достаточно высокой радиорезистентностью. Тем не менее у 3–5 % пациентов, получивших лучевую терапию злокачественных новообразований, развивается клинически значимая ПЛАП. Морфологические изменения в артерии могут в той или иной степени напоминать атеросклероз, а правильная диагностика сильно затруднена одновременным наличием двух заболеваний. В ряде публикаций даже применяется термин «индуцированный радиацией атеросклероз». Однако большинство авторов считают эти заболевания принципиально разными. Цель исследования — изучить влияние ЛТ на течение атеросклеротического процесса, сформулировать критерии дифференциальной диагностики атеросклероза и ПЛАП.

Мы располагаем материалом, основанным на опыте лечения в различных клиниках г. Челябинска 52 пациентов с ПЛАП с 1964 по 2003 г. Среди них было 16 мужчин и 36 женщин в возрасте (на момент возникновения симптомов артериальной патологии) 39–77 (в среднем 59,76) лет. В процессе лечения опухоли они получили лучевую терапию с суммарной очаговой дозой 16–74,8 (в среднем 54) Гр на ложе сосудистого пучка. Лечение проводилось на гамма-терапевтических аппаратах АГАТ-Р, РОКУС-М, ЛУЧ-1 и линейных ускорителях SL-15, SL-20. Через 7–288 (в среднем 84) месяцев после завершения ЛТ у них появились различные симптомы артериальной недостаточности головного мозга или конечностей. На основе собственных данных и анализа литературы нами были сформулированы следующие критерии дифференциальной диагностики.

Локализация. ПЛАП развивается в пределах поля облучения, часто в местах, не типичных для атеросклероза. Примерами могут служить поражение ствола общей сонной или подвздошной артерий при неизменной бифуркации, стеноз позвоночной артерии в среднем сегменте.

Системность поражения. Логическим следствием локальности воздействия излучения при лучевой терапии служит отсутствие артериальных изменений в других местах, вне поля облучения. Для атеросклероза, напротив, одним из самых характерных признаков служит мультифокальность, системность заболевания.

Возрастные различия. Атеросклеротические изменения в артериях развиваются у людей среднего и пожилого возраста. Пациенты с ПЛАП в среднем моложе. Артериопатия может развиваться даже у детей в более короткие, чем у взрослых, сроки после лучевой терапии.

Сопутствующая патология. У лиц, страдающих атеросклерозом, чаще встречаются гипертоническая

болезнь и ожирение, у них выше индекс атерогенности, чем у страдающих ПЛАП.

Периартериальный фиброз. Ионизирующее излучение приводит к изменениям во всех тканях, расположенных в пределах поля облучения. Поэтому фиброз окружающих артерию тканей, сопутствующее поражение нервных стволов с развитием нейропатии служат надежными диагностическими признаками ПЛАП. Признаки фиброза могут быть видны при УЗИ, МРТ, иногда он выявляется лишь во время хирургического вмешательства, существенно затрудняя выделение сосуда и манипуляции на нем.

Гистологическая картина. Абсолютные признаки позднего лучевого повреждения артерий на сегодняшний день не выявлены. При этом изменения на тканевом и клеточном уровнях достаточно характерны, чтобы быть узнаваемыми. Так, на ранних стадиях развития ПЛАП в стенке артерии накапливаются гистиоциты, чего не наблюдается при атеросклерозе. Кроме того, для артериопатии одним из важных звеньев в патогенезе является поражение *vasa vasorum*. Возникающая облитерация собственных сосудов приводит к кислородному голоданию стенки крупной артерии и развитию фиброза. Наконец, при ПЛАП не наблюдается выраженного отложения холестериновых кристаллов в стенке артерии, стенозирующая артерию фиброзная ткань более монолитна.

Следовательно, ЛТ ЗНО способна влиять на течение атеросклеротического процесса в артериях в пределах поля облучения, ускоряя его, ПЛАП и атеросклероз могут быть сопутствующими заболеваниями. Сформулированные критерии дифференциальной диагностики позволяют в большинстве случаев с уверенностью разграничить ПЛАП и атеросклероз, что имеет важное значение для выбора правильной тактики лечения.

Т.Є. Ткачук

Волинський обласний онкологічний диспансер

Променева терапія в комплексному лікуванні місцевопоширеного раку вульви

Radiotherapy in complex treatment for local vulva cancer

Діагностика раку вульви (РВ) залишається незадовільною і 70–75 % пацієнок починає лікування в III–IV стадіях захворювання. Хворобу діагностують переважно в похилому віці (60–75 років).

Променева терапія (ПТ) РВ, застосована як єдиний метод лікування, забезпечує 5-річну виживаність лише 11,6–29 % хворих [1].

В останнє десятиріччя провідним методом лікування РВ стало оперативне втручання, яке проводять з урахуванням показань та протипоказань, як самостійний метод при початкових формах захворювання. Втім з огляду на невчасну діагностику його використовують як компонент комбінованого лікування в поєднанні з ПТ.

Метою дослідження було обстеження та проведення комбінованого лікування 43 хворих з місцевопоширеним (МП) РВ (III–IV ст.) за період з 1997 по 2002 рік.

Комбіноване лікування включало оперативне втручання на першому етапі та ПТ (дистанційна гамма-терапія) на другому етапі лікування.

При дослідженні застосовано клініко-лабораторні, цитологічний, гістологічний та статистичний методи.

Нами обстежено й проліковано 43 хворих на МП РВ віком 56–76 років: переважна більшість — 36 пацієнок (83,7 %) — старше 60 років, 5 хворих (11,6 %) було більше 70 років.

Стадіювання проводили за системою TNM. При обстеженні виявили такі стадії захворювання: у III стадії (T2 N1 M0, T3 N1 M0) — 34 (79,1 %), у IVA стадії (T2 N2 M0, T3 N2 M0) — 9 (20,9 %) хворих.

Гістологічне дослідження показало переважання плоскоклітинного раку з ороговінням у 26 (60,5 %), без ороговіння — у 12 (27,9 %), зі слабковираженим ороговінням — у 5 (11,6 %).

При обстеженні в усіх хворих виявлено таку соматичну патологію: у 9 (20,9 %) — ішемічну хворобу серця з серцево-судинною недостатністю різного ступеня, у 7 (16,3 %) — цукровий діабет різного ступеня вираженості, в 11 (25,6 %) — аритмії, у 29 (67,4 %) — варикозне розширення вен нижніх кінцівок, у 31 (72,1 %) — гіпертонічну хворобу. Кожна пацієнтка мала два-три супровідних захворювання.

Як перший етап комбінованого лікування виконували операцію — розширену вульвектомію.

Розширена вульвектомія належить до стандартного радикального оперативного втручання, коли видаляється попередньо визначений об'єм тканин єдиним блоком у межах здорових тканин із застосуванням електрохірургічної методики. При морфологічному дослідженні видалених препаратів у всіх пацієнок констатовано наявність тумор-негативних хірургічних країв.

На 11–13-ту добу після операції всі хворі отримували дистанційну гамма-терапію.

Застосовували опроміювання таза паралельними протилежними полями з верхню межею на рівні L5–S1 і нижнім краєм із включенням пахової ділянки та проєкції розташування верхніх стегнових та клубових лімфатичних вузлів. Наявність морфологічної верифікації пахових лімфатичних вузлів (N1, або N2) значно підвищує ймовірність ураження клубових та зумовлює необхідність їх опроміювання, враховуючи етапність регіонарного метастазування. Клубову лімфаденектомію не виконували, враховуючи високий ризик післяопераційних ускладнень та тяжкість оперативного втручання для хворих похилого віку із численною соматичною патологією.

Сумарна доза від дистанційної гамма-терапії становила 40–46 Гр за 20 фракцій, разова доза (РД) — 2,0 Гр.

Відомо, що толерантною для шкіри при гамма-опромінюванні є доза 60–65 Гр при традиційному фракціонуванні [2]. Шкіра пахових ділянок належить до найбільш радіочутливих. Адекватна профілактика гострої променевої реакції (епітеліт) важлива для того, щоб попередити дерматофіброз — пізніе променеве ускладнення з боку шкіри, тому проведення дистанційного опромінювання супроводжували активною місцевою профілактикою променевих ушкоджень (компреси з димексидом, аплікації мазі з метилурацилом). Усі хворі отримували також гемостимулювальні препарати для профілактики анемії, особливо лейкопеній.

Ранні променеві реакції виявили у вигляді сухого дерматиту у 5 (11,6 %), лейкопенії — у 7 (16,3 %), циститу — у 4 (9,3 %). Тривалість цих реакцій становила від одного до трьох тижнів.

Після комбінованого лікування МП РВ 3-річна виживаність при III та IVA ст. становила відповідно 73,5 та 55,6 %.

Ураховуючи, що переважна більшість хворих мали значну кількість соматичної патології, прогноз погіршувався внаслідок смертності від інфектурних захворювань, що підтверджується літературними даними [3]. Слід зауважити, що причиною смерті 4 (9,3 %) осіб була соматична патологія.

Отже, застосування ПТ як компонента комбінованого лікування МП злоякісних пухлин вульви дозволяє досягнути стійкого видужання хворих, поліпшення якості їх життя, підвищення 3-річної виживаності. Опромінення клубових ділянок доцільне як альтернатива клубової лімфаденектомії.

Література

1. Бохман Я.В. *Руководство по онкогинекологии*. — Л.: Медицина, 1989. — С.119–163.
2. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. *Местные лучевые повреждения*. — М.: Медицина, 1985. — 240 с.
3. Balat O., Edwards C., Verschraegen C. et al. // *Eur. J. Gynecol. Oncol.* — 2000. — Vol. 21. — № 4. — P. 426–429.

Д.В. Трухін, М.Л. Тараненко, В.О. Помазан
Донецький обласний протипухлинний центр,
Донецький державний медичний університет
і.м. М. Горького

Рання діагностика променевих реакцій за допомогою динамічної міжфазної тензіометрії у хворих на рак шийки матки

Early diagnosis of radiation reactions in patients with cervical cancer using dynamic interphase tensiometry

Рак шийки матки (РШМ) є однією з найпоширеніших форм злоякісних новоутворів. Захворюваність на РШМ складає в Україні і, зокрема, в Донецькій області 18,8 і 18,0 випадків відповідно на 100 тис. жіночого населення, досягаючи близько 6 % у загальній структурі онкологічної захворюваності у жінок (6-те місце). Хоча в Донецькій області захворюваність на РШМ за останні 30 років в цілому дещо

знизилась, упродовж останнього десятиріччя спостерігається її зростання із середньорічним темпом приросту 0,5 % [1].

Варіантом вибору при лікуванні хворих на РШМ є поєднана променева терапія (ППТ). Вона часто супроводжується розвитком променевих реакцій (ПР), основними з яких є ректити, цистити, а також їх комбінації. Ранні променеві реакції розвиваються приблизно в 30–40 % випадків, що змушує певним чином коригувати запроваджене лікування [2]. На сьогодні не існує вірогідних способів прогнозування розвитку ранніх ПР, хоча є праці, присвячені прогнозуванню пізніх ПР шляхом формування груп пацієнтів із високим ризиком розвитку таких реакцій [3].

Тому метою даного дослідження стало розроблення й застосування критеріїв прогнозування ранніх ПР з боку органів малого таза при ППТ хворих на РШМ із використанням методу визначення динамічного поверхневого натяжіння біологічних рідин (сироватки крові та сечі).

Вибір такого інструмента досліджень, як динамічна міжфазна тензіометрія, не є випадковим. Наявність первинної пухлини та подальшого опромінювання тканин організму й розвиток ПР призводять до характерних змін у біохімічному складі сироватки крові (фракцій білків, ліпідів, показників перекисного окиснення ліпідів) [4–9]. Усі ці речовини мають виражені сурфактантні властивості, тому змінення їх якісного і кількісного складу буде супроводжуватися характерними змінами тензіометричних показників досліджуваних рідин. Ця величина є інтегральною і залежить не лише від концентрації того чи іншого сурфактанта в рідині, але й від наявності поверхнево-неактивних компонентів (наприклад, електролітів), які змінюють властивості сурфактантів. Необхідно підкреслити, що запропонований спосіб дослідження набагато тонше, у порівнянні із звичайними біохімічними методиками, реагує на зміни в їх складі.

Результати досліджень наведені у вигляді тензіограм, на яких фіксуються певні точки та їх похідні, які дозволяють зробити комплексну характеристику [10, 11].

Загалом в дослідження була включена 231 хвора на РШМ, яким була проведена ППТ (внутріпорожнинна кобальтотерапія та дистанційна телегамматерапія). Хворі з вираженою супровідною терапевтичною патологією у дослідження не включалися. Вік пацієнтів коливався від 26 до 74 років.

Робота проведена у кілька етапів. Спочатку виконано попереднє дослідження, метою якого було визначення можливості застосування даного методу для ранньої діагностики ПР. Було набрано групу з 46 хворих. Вивчення сироватки крові і сечі в кожній пацієнтки проводилось у три етапи — до проведення ППТ, в середині лікування (при СОД у точці А 55 Гр і СОД у точці В 39 Гр) і відразу після закінчення лікування (при СОД у точці А 84 Гр і СОД у точці В 65 Гр).

Проведений аналіз показників міжфазної тензіометрії показав, що існують відмінності між деякими

Таблиця 1 — Зміни деяких параметрів ДПН сироватки крові залежно від наявності або відсутності ПР

Параметр	$\Delta\sigma_2$, мН/м		$\Delta\sigma_3$, мН/м		$\Delta\lambda$, (мН/м)·с ^{1/2}	
	без ускл.	з ускл.	без ускл.	з ускл.	без ускл.	з ускл.
II-I	2,3 ± 2,6	- 4,5 ± 2,4**	4,3 ± 3,6	- 4,8 ± 2,3**	- 4,1 ± 3,8	0,5 ± 2,7*
III-I	4,4 ± 3,9	- 2,8 ± 2,6**	7,4 ± 4,2	- 0,5 ± 3,8*	- 6,0 ± 3,6	- 2,9 ± 3,5

Примітка. Дані показані в інтервалі $M \pm m$. Тут II-I — різниця параметрів у середині й на початку лікування; III-I — різниця параметрів у кінці й на початку лікування; * — статистично значущі відмінності в порівнянні з даними пацієнтів без запалень ($p < 0,01$); ** — ($<0,001$).

показниками ДПН сироватки здорових жінок і первинних хворих на РШМ, які в процесі променевої терапії практично зникають.

У 14 з 46 хворих у попередньому дослідженні розвинулися ранні ПР — ректити, цистити та їх комбінації різного ступеня тяжкості. У більшості пацієнтів ці реакції з'являлись у другій половині лікування.

У групах пацієнтів з ускладненнями і без них спостерігалися статистично вірогідні різноспрямовані зміни величин ДПН сироватки (табл. 1). Ці відмінності до моменту закінчення лікування дещо зменшувалися, що може бути пов'язаним із проведенням комплексу протизапальних заходів і компенсальною дією променевої терапії.

Необхідно підкреслити, що зміни величин тензіометричних показників спостерігалися раніше, ніж клінічні прояви ПР. Це дозволило прогнозувати їх розвиток.

На наступному етапі роботи були набрані дослідна (82 хворих) і контрольна (103 особи) групи. Усім пацієнтам проводили ППТ, при цьому СОД у точці А також склала 84 Гр, а в точці В — 65 Гр.

У всіх хворих діагноз був підтверджений морфологічно. В цілому переважали плоскоклітинні пухлини — на їх частку припадало близько 70 % пацієнтів. Поширення пухлинного процесу як у контрольній, так і в дослідній групах також було приблизно однаковим, хоча в контрольній групі спостерігалася дещо більша кількість випадків із III стадією захворювання (40,8 і 37,8 % відповідно). В цілому, за віком, морфологічною будовою пухлини, поширенням пухлинного процесу групи були приблизно однорідними.

У процесі лікування в хворих дослідної групи визначалися параметри міжфазної тензіометрії сироватки. У випадку появи ознак розвитку ПР у дослідній групі до клінічної маніфестації проводилося профілактичне протизапальне лікування. У хворих контрольної групи протизапальну терапію проводили у звичайні строки, тобто після клінічного прояву ПР.

Ступінь тяжкості ПР оцінювали на підставі цисто- і ректоскопії, а також клінічних даних. Для зручності обробки одержаних результатів ми інтерпретували катаральний та осередковий катарально-плівковий цистити як легкий ступінь тяжкості, дифузно-плівковий і ерозивний — як середній, а виразковий і некротичний — як тяжкий. Катаральний ректит оцінювали як легкий, ерозивно-десквамативний — як середній ступінь тяжкості, а виразковий і некротичний — як тяжкий. Необхідно відзначити, що тяж-

Таблиця 2 — Частота ПР у контрольній та дослідній групах хворих

Характеристика реакції	Дослідна група		Контрольна група	
	абс.	%	абс.	%
Цистит	13	15,85 ± 4,03	25	24,27 ± 4,22
Ректит	11	13,41 ± 3,76	21	20,39 ± 3,97
Ректит + цистит	4	4,88 ± 2,38	9	8,74 ± 2,78
Разом	28	34,15 ± 5,24*	55	53,40 ± 4,92

Примітка. * — відмінність, статистично вірогідна у порівнянні з пацієнтами контрольної групи ($p < 0,05$).

ких ректитів серед хворих дослідної і контрольної груп у нашому дослідженні не спостерігалось.

З 82 хворих дослідної групи у 43 виявлені доклінічні ознаки розвитку ПР. Цим хворим було проведено профілактичне протизапальне лікування, яке полягало в гемостимулювальній терапії, вітаміно- та антибіотикотерапії, місцевому використанні антисептиків та адсорбентів, включенні в раціон харчової добавки «Біовіт». У 22 хворих цієї групи, незважаючи на проведене лікування, розвинулися ПР. Клінічно вони проявлялися при легкому ступені тяжкості. Серед 39 хворих, в яких не було ознак запалення, лише в 6 були далі зареєстровані ПР. Таким чином, кількість хворих з ускладненнями в групі з їх імовірним розвитком склала 51,2 %, а в групі, де ПР не були прогнозовані, — 15,4 %.

Нагадаємо, що в контрольній групі протизапальну терапію, аналогічну запропонованій у дослідній групі, проводили в звичайні строки — при клінічному прояві ПР.

Частота розвитку ПР у контрольній та дослідній групах виявилася різною (див. табл. 1). У дослідній групі, порівняно з контролем, знизилася загальна кількість ускладнень з 53,4 до 34,2 %, в тому числі циститів з 24,3 до 15,9 %, ректитів — з 20,4 до 13,4 %, комбінацій ректиту й циститу — з 8,7 до 4,9 %. Зниження частоти ускладнень було статистично вірогідним.

При цьому клінічно в хворих дослідної групи спостерігався більш легкий перебіг ПР. Так, тяжких ПР у дослідній групі взагалі не спостерігалось, усі 100 % ускладнень становили ректити й цистити легкого та середнього ступеня тяжкості. У дослідній групі у 89,29 % випадків були ПР легкого ступеня тяжкості (у контрольній — 83,64 %), середнього ступеня — 10,71 % (в контрольній — 12,73 %). В контрольній групі у 2 хворих ми спостерігали тяжкий виразковий

цистит, підтверджений при цистоскопії. Проведення променевої терапії у цих пацієнток було перервано.

Таким чином, застосування методу міжфазної тензіометрії для прогнозування розвитку ранніх ПР при лікуванні хворих на РШМ дозволило зменшити частоту й полегшити тяжкість перебігу ПР з боку органів малого таза.

Література

1. Думанский Ю.В., Кузнецова Л.Н., Попадинец А.А. и др. // *Архив клин. и эксперим. мед.* — 2000. — Т.9, № 4. — С. 517–519.
2. Павлов А.С., Костромина К.Н. *Рак шейки матки.* — М.: Медицина, 1983. — 160 с.
3. Жаринов Г.М., Габелов А.А. // *Мед. радиол.* — 1984. — Т. 29, № 1. — С. 54–57.
4. Bhuvarahamurthy V., Balasubramanian N., Govindasamy S. // *Mol. and cell. biochem.* — 1996. — Vol. 158, № 1. — P. 17–23.
5. Jadhav G.K., Bhanumathi P., Uma Devi P. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1998. — Vol. 41, № 1. — P. 3–5.
6. Bhuvarahamurthy V., Balasubramanian N., Vijayakumar S. *Effect of radiation on serum glycoproteins and glycosidases in patients with cervical carcinoma* // *Int. J. Gynecol. Obstet.* — 1995. — Vol. 48, № 1. — P. 49–54.
7. Patel P.S., Rawal G.N., Balar D.B. // *Gynecol. Oncol.* — 1993. — Vol. 50, № 3. — P. 249–299.
8. Juranic Z., Vuckovic-Dekic L., Durbaba M. // *Neoplasma.* — 1994. — Vol. 41, № 4. — P. 225–228.
9. Holsti L.R. // *Ann. Med. Intern. Fenn.* — 1967. — Vol. 56, № 3. — P. 127–130.
10. Kazakov V.N., Sinyachenko O.V., Fainerman V.B. et al. *Dynamic Surface Tensiometry in Medicine.* — Amsterdam: Elsevier, 2000. — 373 p.
11. Казаков В.Н., Синяченко О.В., Файнерман В.Б. и др. // *Архив клин. и эксперим. мед.* — 1998. — Т.7, № 1. — С. 5–12.

В.В. Фастаковский, А.В. Важенин,
А.А. Фокин

ПНИЛ «Радиационная онкология и ангиология»
ЮУНЦ РАМН (г. Челябинск, Россия),
Челябинский областной
онкологический диспансер

Комбинированный метод лечения синдрома сдавления верхней полой вены у онкологических больных

Combined treatment of crush syndrome of upper vena cava in cancer patients

Синдром сдавления верхней полой вены (ССВПВ) — группа симптомов, возникающих при нарушении кровотока по стволу верхней полой вены (ВПВ) и объясняющихся наличием регионарной венозной гипертензии верхней половины туловища. В большинстве случаев причиной ССВПВ бывает злокачественный опухолевый процесс. Приоритет в лечении ССВПВ принадлежит лучевой терапии (ЛТ). В настоящее время в лечении такой патологии нет универсальной методики, позволяющей быстро и эффективно купировать данный синдром. Это объясняется следующими причинами:

1. Лучевое лечение является фактически безальтернативным методом помощи больным с ССВПВ. К отрицательным качествам ЛТ относят широкий спектр противопоказаний (общее тяжелое состояние,

распад в опухоли и т.д.). При возникновении осложнений в ходе лечения (нарастание ССВПВ на фоне «лучевого отека» и т.д.) ДГТ прерывают на длительное время либо вообще прекращают.

2. Не доказана целесообразность хирургического лечения ССВПВ. Известно, что положительный эффект проявляется уже в первые часы после выполнения шунтирующей операции. Мы не встретили в литературе предложений о дифференциации лечения в зависимости от степени тяжести ССВПВ.

Приводим данные собственного анализа 253 случаев ССВПВ (1976–1999 гг.) и выработанную на его основе тактику лечения. Наиболее частой причиной ССВПВ был рак легкого, диагностированный у 219 (86,6 %) больных, причем 3-я стадия установлена у 134 (52,7 %), 4 стадия — у 83 (33,1 % пациентов). Как видим, абсолютное большинство больных не подлежат радикальному оперативному лечению вследствие распространенности опухолевого процесса. Все госпитализированные больные подвергались ЛТ в экстренном порядке. Параллельно проводились диагностические мероприятия, направленные на уточнение распространенности процесса и получение морфологической верификации опухоли. Для объективной оценки эффективности диагностики и лечения в зависимости от степени выраженности ССВПВ пациенты были разделены на 3 группы: легкой степени (1-я группа) — 124 больных, средней (2-я группа) — 114 и тяжелой (3-я группа) — 15 (классификация А.В. Покровского, 1977). Вследствие тяжелого состояния больные до начала лечения не всегда могли перенести необходимые диагностические вмешательства. Как видно из таблицы, возможность выполнения диагностических манипуляций и их эффективность находятся в обратной зависимости от степени выраженности ССВПВ.

Эффективность диагностических манипуляций в зависимости от степени выраженности ССВПВ

Показатель	Степень выраженности ССВПВ		
	легкая	средняя	тяжелая
Число больных	124	114	15
Попытка верификации	97 (78,2 %)	57 (50,0 %)	4 (26,7 %)
Верификация получена	67 (54,1 %)	40 (35,1 %)	3 (20,0 %)

Лучевая терапия проводилась в режиме традиционного фракционирования по 2,0 Гр 5 раз в неделю до СОД 30–60 Гр. Симптомы ССВПВ не были купированы в 1-й группе у 21 (16,19 %), во 2-й — у 35 (30,5 %), в 3-й — у 6 (42,9 %) человек. Из-за отсутствия эффекта от проводимой ЛТ, нарастания ССВПВ, кровохарканья и другого ДГТ прекращена у 50, из-за тяжести состояния не проводилась 8 больным. Проведенный анализ позволил сделать следующие выводы: успешность диагностических мероприятий и эффективность лечения зависят от степени выраженности ССВПВ. Существует значительная группа пациентов — 62 (24,5 %) челове-

ка, лечение которых по традиционной схеме расценено как неудовлетворительное в связи с отсутствием положительного эффекта на фоне проводимой ЛТ.

Результаты заставили нас искать более эффективную схему лечения больных с выраженным ССВПВ, дополнить лучевое лечение хирургическим вмешательством. Больные 1-й группы (ССВПВ легкой степени), как правило, хорошо переносят ЛТ, ССВПВ успешно купируется. Больные, которым ЛТ была прекращена, в большинстве своем относятся ко 2-й и 3-й группам.

Нами предложена новая тактика лечения ССВПВ. Первоначально больным с ССВПВ средней и тяжелой степени выполнялась операция временного экстракорпорального каво-кавального шунтирования (ВЭККШ) из бассейна ВПВ в систему нижней полой вены по оригинальной методике, разработанной в центре онкоангиохирургии ЧООД. Операция выполняется под местной анестезией, не требует горизонтального положения больного и длится в среднем 20 мин. Через 1,5–2,0 часа после операции начинали курс ДГТ в режиме динамического фракционирования. По данной схеме пролечены 55 пациентов, из которых 6 лучевая терапия ранее не была показана из-за тяжести общего состояния. Положительный эффект отмечен у всех больных в течение 2–5 часов после операции и ССВПВ купирован. Осложнений не было.

Таким образом, в лечении ССВПВ более предпочтительна лучевая терапия в режиме динамического фракционирования. Операция временного экстракорпорального каво-кавального шунтирования в сочетании с лучевой терапией позволяет быстро и эффективно нормализовать венозное давление в системе верхней полой вены и является технически простой и наименее травматичной из всех ранее предложенных. Ее проводят под местной анестезией.

С.М. Філіппова, М.Ю. Тихомирова

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

Нейропсихологічні аспекти ускладнень променевої терапії у хворих на рак грудної залози

Neuropsychological aspects of radiotherapy complications in patients with breast cancer

Променева терапія (ПТ) хворих на рак грудної залози (РГЗ) досить часто супроводжується розвитком ускладнень з боку нервової системи та значними емоційними розладами, що може негативно впливати на стан хворих [1, 2]. В той же час літературні дані щодо змін нервової системи у даній категорії онкологічних хворих у ранні терміни променевої терапії досить нечисленні [3].

В зв'язку з цим метою дослідження стало вивчення характеру змін з боку нервової системи та деяких психологічних особливостей хворих на РГЗ протягом курсу променевої терапії.

Обстежено 60 хворих на РГЗ віком 32–58 років, які проходили комплексне лікування в клініці Інституту медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ. Променеву терапію проводили за стандартизованими методиками в плані перед- (сумарна осередкова доза — СОД 20 Гр) та післяопераційного (СОД 40–45 Гр) опромінювання.

Неврологічне обстеження, крім загальноприйнятих методів, охоплювало вивчення й аналіз анамнестичних даних, семіотики захворювання, неврологічного статусу із використанням уніфікованих Карт неврологічного дослідження, а також проведення РЕГ із якісним аналізом РЕГ-параметрів.

Психологічне обстеження пацієнток включало вивчення емоційного стану — вираженості астеничних проявів (шкала астеничного стану), ступеня реактивної та особистісної тривожності (шкала тривожності Спілбергера) та стану базальних емоцій (опитувальник Ольшаннікової) [4].

Обстеження проводили в динаміці: на початку, в середині та наприкінці курсу променевої терапії.

На основі аналізу результатів проведеного неврологічного дослідження встановлено, що приблизно у половини пацієнток ознаки неврологічної патології виявляються вже на первинному обстеженні. При цьому провідними є синдроми — вегетосудинної дистонії — у 32 (53,3 %) осіб і неврастенічний у 28 (46,7 %); вестибулярний та лікворно-гіпертензивний синдроми діагностовано у 10 (16,7 %) і 12 (20 %) обстежених, відповідно.

При повторному обстеженні (після 10–11 сеансів ПТ) у 18 хворих (30 %) відзначено поглиблення проявів синдромів — вегетосудинної дистонії та астеноневротичного. Це проявлялося посиленням головного болю, як судинного, так і лікворно-гіпертензивного характеру, запамороченням, розвитком поліморфних пароксизмальних станів (вегетативно-судинних, мігреноподібних, синкопальних), зростанням слабості, пітливісті, емоційних розладів, порушенням формули сну. У 4 хворих (6,7 %) похилого віку спостерігалось поглиблення проявів вестибулярного синдрому.

В неврологічному статусі в більшості пацієнток на першому етапі дослідження відзначено наявність органічної мікросимптоматики, яка проявлялася поживаленням рефлексів, анізорефлексією за перехресним типом, ознаками вегетативної лабільності (нестійкість артеріального тиску, пітливість, акроціаноз). При повторному дослідженні спостерігалось, в основному, поглиблення проявів вегетативної дисфункції.

Розвиток неврологічних ускладнень не приводив до відмови від спеціального лікування, але в ряді випадків (у 16 пацієнток) потребував призначення симптоматичної терапії з використанням комплексу вазоактивних, ноотропних препаратів та седативних засобів.

Обстеження, проведене наприкінці лікування, показало, що у 46 хворих (76,7 %) стан поліпшився —

зменшилися прояви цефалгічного, вегетосудинного, вестибулярного, лікворно-гіпертензивного, неврастенічного синдромів. При цьому найстійкішим залишався астеновегетативний синдром помірного ступеня вираженості, діагностований у 22 пацієнток (36,7 %).

В результаті динамічного спостереження за хворими встановлено, що неврологічні ускладнення розвивалися частіше і мали тяжчий перебіг саме в осіб із супутньою неврологічною патологією. При цьому найбільш виражені неврологічні порушення зафіксовано в обстежених із лікворно-гіпертензивним та діенцефальним синдромами травматичного чи інфекційного генезу (12 хворих).

На основі аналізу результатів початкового РЕГ-дослідження виділено основні типи реограм: дистонічний — у 16 (26,7 %), гіпертонічний — у 38 (63,3 %), атеросклеротичний — у 6 (10,0 %) спостереженнях. Повторне обстеження у 18 (23,3 %) хворих показало погіршення РЕГ-параметрів (зниження пульсового кровообігу, зростання тону судин церебральних судин, утруднення венозного відтоку), що могло вказувати на прогресування дисциркуляторних порушень головного мозку. Саме у даній категорії пацієнтів спостерігалися досить стійкі цефалгічний, діенцефальний, вестибулярний та вестибуло-атактичний синдроми. У 34 осіб (56,7 %) наприкінці курсу ПТ мала місце позитивна динаміка РЕГ-параметрів — збільшення ПК і поліпшення венозного кровообігу. Водночас ми спостерігали певну дисоціацію між клінічними та РЕГ-даними: поліпшення клінічного стану пацієнток не завжди супроводжувалося відповідними змінами РЕГ-параметрів.

Аналіз результатів проведеного психологічного дослідження дозволив виявити деякі особливості психоемоційного стану хворих у процесі ПТ. Так, на перших етапах дослідження більшість обстежених оцінювали ступінь астенії як виражений. В результаті проведення ПТ збільшувалася кількість пацієнток із середньо вираженою астеною (з 28,3 до 45 %), та зменшення — з добре вираженою (з 63,3 до 46,7 %). Це збігається з даними неврологічного дослідження та може вказувати на часткову адаптацію пацієнток як до проведення терапії, так і до самого захворювання.

Результати дослідження ситуативної тривожності свідчать про досить високий її рівень на початку ПТ, що пов'язано з недостатністю об'єктивної інформації у хворих про наслідки впливу опромінення на організм людини, отриманої від особи, компетентної в цій галузі, яка викликає у пацієнта повну довіру. Після курсу ПТ відзначено зменшення кількості хворих з високим рівнем ситуативної тривожності за рахунок зростання кількості тих, що мають низький та середній її рівень. Це може пояснюватися тим, що в процесі лікування у більшості обстежених поліпшується загальний стан, крім того, додаткова інформація, яку вони отримують протягом лікування як від медичних працівників, так і від інших пацієнтів, що

вже закінчили курс ПТ, доводить до них необхідність та відносну безпеку променевого впливу.

На відміну від ситуативної, особистісна тривожність після курсу ПТ зростає через збільшення кількості хворих із високим її рівнем (з 36,7 до 73,3 %). Це можна пояснити, адже особистісна тривожність є суб'єктивним проявом негараздів особистості, і оскільки людина поступово усвідомлює характер свого захворювання, а також труднощі подальшого лікування, в тому числі матеріального характеру, то саме цим зумовлене зростання рівня особистісної тривожності наприкінці курсу ПТ.

Дослідження емоційної сфери пацієнток виявили, що емоційна направленість особистості у всіх без винятку хворих негативна як до, так і після проведення курсу ПТ і знаходиться в діапазоні 0,7–1,4 умов. од. до курсу ПТ та 1,01–1,50 умов. од. після нього (за психологічну норму прийнято емоційну направленість особистості — 1,58 умов. од.). Аналіз одержаних даних свідчить, що в онкологічних пацієнтів негативні емоції превалюють над позитивними, причому не стільки за рахунок збільшення негативних, скільки від зниження позитивних, що й зумовлює загальну негативну емоційну направленість особистості. Деяке підвищення її індексу наприкінці курсу ПТ також може пояснюватися тим, що в процесі лікування в більшості обстежених поліпшується загальний стан.

Отже, неврологічні ускладнення у хворих на РГЗ у процесі ПТ мають переважно функціональний характер і проявляються, в більшості випадків, синдромами вегетосудинної дистонії, астеновегетативним, вестибулярним та неврастенічним. Найбільшою вираженістю ці порушення набувають у середині курсу ПТ.

Супутня неврологічна патологія спричиняє обтяжуючий вплив на перебіг неврологічних ускладнень ПТ.

Психологічні особливості хворих у процесі лікування характеризуються вираженою астеною, негативною емоційною направленістю особистості, досить високими рівнями як ситуативної, так і особистісної тривожності.

Такі психоемоційні порушення особистості значно утруднюють проведення лікування основного захворювання і потребують проведення адекватних психокорекційних та психореабілітаційних заходів з метою посилення лікувального ефекту за рахунок мобілізації внутрішніх резервів організму.

Література

1. Киселева Е.С. Лучевая терапия злокачественных опухолей: Рук-во для врачей. — М.: Медицина, 1996. — 460 с.
2. Саймонтон К., Саймонтон С. Психотерапия рака. — СПб: Питер. — 2001. — 285 с.
3. Иваницкая В.И., Кисличенко В.А., Геринштейн И.Г. и др. Осложнения лучевой терапии у онкологических больных. — К.: Здоров'я, 1989. — 290 с.
4. Беседин А.Н., Липатов И.И., Тимченко А.В., Шапарь В.В. Книга практического психолога. — Харьков: РИП «Оригинал», 1996. — Ч. II. — 411 с.

М.І. Хворостенко, М.В. Сембер,
Ю.М. Хворостенко, І.М. Кіхтенко
Дніпропетровська державна медична академія
**Ретроспективна оцінка прогностичних
факторів при комбінованому лікуванні
місцевопоширеного раку шлунка**
**Retrospective analysis of prognostic
factors at combined treatment for local
gastric cancer**

Незважаючи на значні успіхи в розвитку методів ранньої діагностики раку шлунка (РШ), кількість хворих із поширеним процесом залишається високою і становить від 80 до 95 % [1]. Проблема лікування цієї групи пацієнтів залишається актуальною, бо поліпшення техніки оперативного втручання та радикалізму за рахунок тотальної лімфаденектомії, на думку самих онкохірургів, ще не дає очікуваного ефекту.

Прогресування захворювання в 20–50 % випадків пов'язане з розвитком локорегіонарних рецидивів, які, в свою чергу, залежать від невилікованості первинної пухлини та супроводжуються появою віддалених метастазів, що призводять до смерті хворих [2].

Накопичений досвід комбінованого лікування РШ дозволяє дійти висновку, що його застосування поліпшило результати порівняно з одержаними при хірургічному методі [3].

Проте сьогодні в клінічній онкології доцільність комбінованого лікування хворих з місцевопоширеним, але резектабельним РШ є одним із предметів дискусії.

Основними аргументами противників променевої терапії (ПТ) є уявлення про фатальне метастазування як основну причину загибелі пацієнтів, неможливість опромінювання адекватного об'єму, відповідного R-з, та радіорезистентності аденокарцином.

Втім навіть серед прихильників комбінованого лікування немає єдиної думки щодо режиму, методики, дози опромінення і термінів оперативного втручання після ПТ.

Першою було використано методику класичного фракціонування дози (по 1,7–2,3 Гр 5 разів на тиждень) в сумарній осередковій дозі (СОД) 20–45 Гр.

Серед недоліків методики передопераційного опромінювання в режимі класичного фракціонування дози — довгий (1,5–2 місяці) інтервал від початку ПТ до операції й недостатній ступінь пошкодження пухлини, що не дозволяє помітно впливати на результати комбінованого лікування.

Більшість дослідників використовують інтенсивно-концентрований курс передопераційного опромінювання із СОД 20 Гр за 4–5 фракцій та інтервалом до операції 2–7 днів [4].

З 1984 року розпочато клінічне використання різних схем опромінювання методом динамічного фракціонування дози, який передбачає використан-

ня в перші 3 дні фракцій по 4 Гр, а в наступні 9 днів по 1 Гр 2 рази на день із інтервалом 5–6 годин; СОД 30 Гр відповідає 36 Гр при класичному фракціонуванні дози. Операцію виконують через 2–3 тижні після завершення ПТ [5].

Методика, при якій опромінювання проводять по 4 Гр через день, а СОД за 8–11 фракцій — 32–44 Гр відповідає 40–56 Гр при класичному фракціонуванні, в літературі не відображена.

Саме доза більша за 50 Гр при лікуванні хворих із місцевопоширеним РШ дозволяє сподіватися підвищення ефективності радикального хірургічного лікування і паліативної терапії.

Мета роботи — вивчити прогностичну значущість деяких факторів і їх вплив на збільшення тривалості життя після комбінованого лікування хворих на РШ залежно від дози радіації.

Ми проаналізували віддалені результати комбінованого лікування 180 хворих, яким після ПТ виконано радикальні операції. Вік хворих 28–72 роки, більшість становили чоловіки (70,6 %).

Верхню третину шлунка пухлина вражала у 43 (23,9 %) випадках, середню — у 45 (25 %), нижню — у 44 (24,4 %), займала більше однієї третини — у 48 (26,7 %). Екзофітне зростання виявлено у 112 (62,8 %), ендофітне та змішане — у 68 (37,2 %). Величина пухлини, яка відповідала Т1–2 за класифікацією ВООЗ (1987) визначена у 26 (14,4 %), Т3 — у 84 (46,7 %), Т4 — у 70 (38,9 %) хворих.

За межі серозної оболонки вона виходила у 124 (68,9 %), метастази в регіонарних лімфатичних вузлах виявлено у 81 (45 %) пацієнта.

Аденокарцинома мала місце у 128 (71,1 %) випадках, низькодиференційований рак — у 37 (20,6 %), перстнеподібний — у 15 (8,3 %).

Починаючи з 1983 року ми запровадили методику широкопільного передопераційного опромінювання РШ, незалежно від локалізації пухлини. Лікування проводили на кобальтових апаратах РОКУС, АГАТ-Р. У зону опромінювання включали весь шлунок та зони регіонарного метастазування — ворота печінки, селезінку, параортальні лімфатичні вузли, великий та малий сальники. У випадках ураження абдомінального відділу стравоходу опромінювали зону на 5 см вище рівня пухлини. Опромінювання проводили через день по 4 Гр до СОД 32 Гр у 86 (47,8 %); 40–44 Гр — у 94 (52,2 %) хворих, що відповідає 42 і 54–56 Гр при конвенційному фракціонуванні. Променеву терапію 75 хворим проводили в гіпоксії, яку викликали вдиханням газової суміші із зниженим вмістом кисню (8 %). Через 3 тижні після стихання променевих реакцій виконували хірургічне втручання.

Біологічні особливості пухлини у 61 хворого оцінювали на підставі вивчення гістотопограм, викона-

них на основі операційного матеріалу, видаленого під час операції у 25 хворих, які не одержували ПТ, у 33 — після гіпоксирадіотерапії і 28 — після опромінювання в звичайних умовах. Гістотопограми охоплювали центр, периферію пухлини і навколишню тканину на відстані 10 см. Морфологічну оцінку клітин строми проводили шляхом визначення різниці кількості нейтрофілів, плазматичних клітин, лімфоцитів, зрілих фібробластів, фіброцитів без опромінювання та після ПТ в різних умовах і різною СОД [6]. За результатами зміни кількості клітин строми пухлини обчислювали коефіцієнт (К), який зіставляли з тривалістю життя хворих.

Вивчаючи вплив величини пухлини, наявності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах, ступеня інфільтрації та обсягу оперативного втручання після комбінованого лікування ми встановили, що п'ять років при Т1–2 пережили 84,6 %, при Т3 — 36,5 %, Т4 — 18,8 %, десять років відповідно 34,6; 9,4; 8,7 % пацієнтів.

При відсутності метастазів у лімфатичних вузлах тривалість життя хворих більше п'яти років склала 43,5 %, десяти — 15,2 %, з метастазами — 23,4 і 7,8 %.

Несприятливим фактором прогнозу є ступінь інфільтрації стінки шлунка. У випадках, коли вона поширювалася за межі серозної оболонки, 5 років пережили 21,4 %, якщо вона обмежувалася м'язовим шаром — 53,8 % пацієнтів.

Оперативне втручання в обсязі резекції шлунка більш сприятливе для прогнозу, ніж гастректомія, п'ятирічне виживання в першому випадку становило 43,2, в другому — 20,0 %.

Аналіз впливу дози радіації, одержаної перед операцією, показав, що незалежно від її величини кількість хворих, які пережили перші два роки, практично однакова. Різниця помітна після трьох років спостереження, а після п'яти вона вірогідно краща у пацієнтів, які отримували 40–44 Гр, що відповідає 54–56 Гр конвенційного фракціонування дози.

Так, із 75 пролікованих, у яких пухлина вражала одну і більше ділянок шлунка (Т3–4), п'ять років пережили 29 (37,3 ± 5,5 %), після СОД 32 Гр із 79 — лише 15 (19 ± 4,4 %) ($t = 2,6$, $p < 0,01$).

У випадках, коли пухлина вражала всі стінки, п'ятирічне виживання після дози 40–44 Гр становило 33,3 ± 6,6 %, після 32 Гр — 11,5 ± 4,0 %, ($t = 2,83$; $p < 0,01$).

У хворих з інфільтрацією пухлини за межі серозної оболонки і наявністю метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах підвищення дози дозволило збільшити п'ятирічне виживання з 10,8 ± 5,1 до 37,9 ± 9 % ($t = 2,63$; $p < 0,01$).

У двох рівнозначних групах з величиною пухлини Т3–4, інфільтрацією усіх стінок і метастазами в регіонарні лімфатичні вузли підвищення СОД на 25–

30 % дозволило 34,8 ± 9,9 % хворих прожити п'ять років порівняно з 9,7 ± 5,3 % ($p < 0,05$), які одержали дозу 32 Гр.

У випадках, коли пухлина вражала всі стінки шлунка, п'ятирічне виживання після дози 40–44 Гр становило 33,3 %, після 32 Гр — 11,5 %, десять років прожили 15,7 і 1,6 % пацієнтів відповідно.

Слід зазначити, що опромінення по 4 Гр через день у звичайних умовах у 41 % хворих супроводжується важкими променевими реакціями. В гіпоксії, незважаючи на те, що СОД на 25–30 % перевищувала дозу, яку підводили при опромінюванні на повітрі, тяжкі променеві реакції спостерігали тільки у 10 % хворих.

Надаючи особливої уваги клітинній реакції сполучної тканини — кількісному вивченню нейтрофілів, еозинофілів, плазматичних клітин, лімфоцитів, зрілих фібробластів і фіброцитів, ми створили просту математичну модель процесу, що відбувається за відповідний період часу і дозволяє прогнозувати тривалість життя після комбінованого лікування (патент України № 36759 А. Бюл. № 3, 2001 р.).

Вивчаючи зміни коефіцієнта і порівнюючи із тривалістю життя хворого, ми одержали прямо пропорційну залежність. Так, у 46 пролікованих пацієнтів з аденокарциномою, які не пережили двох років, К дорівнював 3,42 ± 0,37; якщо тривалість життя була в межах двох–п'яти років, К = 6,10 ± 0,61; у тих, хто пережив п'ять років, К = 9,29 ± 0,65 ($t = 3,43$ –3,77; $p < 0,001$). У хворих з перстнеподібним раком, які прожили менше 2 років К = 1,92 ± 0,33; більше 5 років — К = 3,78 ± 0,38 ($t = 3,79$; $p < 0,001$).

Таким чином, на тривалість життя хворих на рак шлунка впливає величина пухлини, наявність метастазів у локорегіонарних лімфатичних вузлах, ступінь інфільтрації стінок, СОД, площа поля опромінювання та характер оперативного втручання.

Променеву терапію в режимі 4 Гр через день у звичайних умовах проводити не слід у зв'язку з великою частотою тяжких променевих реакцій. Коефіцієнт зміни кількості клітин строми пухлини дозволяє у 80 % пацієнтів прогнозувати тривалість життя після комбінованого лікування раку шлунка.

Література

1. Клименков А.А., Патютко Ю.И., Губенко Г.И. Опухоли желудка. — М.: Медицина, 1988. — 134 с.
2. Landri J., Tepper J.E., Wood W. C. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol.* — 1990. — Vol. 19, № 6. — P.1357–1362.
3. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л., Вашакмадзе Л.А. и др. // *Хирург.* — 1977. — № 6. — С.4–9.
4. Голдобенко Г.В. Предоперационная лучевая терапия операбельных форм злокачественных новообразований: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1981.
5. Кисилева Е.С., Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А. и др. // *Вестн. АМН СССР.* — 1988. — № 6. — С. 22–28.
6. Сембер М.В. Морфологические, гистохимические и морфометрические изменения стромы рака желудка и окружающих тканей при лучевой терапии в условиях гипоксии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1992.

Ю.М. Хворостенко, О.П. Мазур,
М.В. Сембер

Дніпропетровський обласний
онкологічний диспансер

Прогностичне значення зміни клітинної популяції строми при комбінованому лікуванні місцевопоширеного раку шлунка Prognostic significance of changes in the cellular population of the stroma at combined treatment for local gastric carcinoma

За даними літератури, комбіновані методи лікування поліпшують віддалені результати та зменшують кількість локорегіонарних рецидивів [1].

При плануванні комбінованого лікування хворих з місцевопоширеними формами раку шлунка (РШ) важливою є прогностична оцінка кінцевих результатів, яка певною мірою залежить від променевого патоморфозу в пухлині [2].

Метою нашого дослідження стало визначення прогностичних можливостей оцінки відмінностей у клітинній популяції строми пухлини при комбінованому лікуванні РШ.

Ми проаналізували відмінності в клітинній структурі строми пухлини перед та після опромінювання і вплив її змін на прогноз тривалості життя у 61 хворого після комбінованого лікування РШ (чоловіків — 68,8 %, жінок — 31,2 %; більшість хворих віком 46–60 років).

За розмірами первинної пухлини, згідно з класифікацією ВООЗ (1987), Т2 виявлено у 6 (9,8 %) пацієнтів, Т3 — 26 (42,6 %), Т4 29 (47,6 %).

При гістологічному дослідженні післяопераційного матеріалу інфільтрацію пухлиною усіх стінок шлунка діагностовано в 41 (67,2 %) пацієнта, у 4 (6,6 %) вона поширювалась на сусідні органи, у 16 (26,2 %) — до м'язового шару. Метастази в лімфатичні вузли мали місце у 30 (49,2 %) осіб.

Променеву терапію проводили на гамма-терапевтичних апаратах РОКУС-М та АГАТ-Р1 у статичному режимі, використовуючи два зустрічні фігурні поля з відстані джерело — шкіра 75 см. В зону опромінювання включали весь шлунок та регіонарні лімфатичні вузли. Сумарна осередкова доза (СОД) становила 32 Гр у 28 хворих при опромінюванні на повітрі та 40 Гр — в умовах гіпоксії.

Операцію виконували через 2–3 тижні в обсязі субтотальної резекції шлунка у 68,9 %, гастроектомію — у 31,1 % пацієнтів.

Гістологічне та морфометричне дослідження післяопераційного матеріалу, пухлини та стінки шлунка проводили всім хворим.

Високодиференційована аденокарцинома зустрічалась у 21 пацієнта (34,4 %), низькодиференційована — у 25 (41 %), перстенеподібний рак — у 15 (24,6 %).

Клітинний склад строми вивчали в центрі, на периферії та в тканинах навколо пухлини. Для оцінки

морфометричних показників підраховували коефіцієнт (К) зміни кількості клітин строми пухлини після опромінювання 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:

K_1, K_2 — на ділянках сполучної тканини навколо пухлинних клітин у центрі та на периферії;

K_3, K_4 — у грануляційній тканині в центрі та на периферії;

K_5, K_6 — у ділянках сполучної, переважно лімфоїдної, інфільтрації в центрі та на периферії;

K_7, K_8 — переважно плазмочитарної інфільтрації в центрі та на периферії;

K_9, K_{10} — на фіброзно-рубцевих ділянках грануляційної тканини в центрі та на периферії;

t — час від початку опромінювання до операції (Патент України № 36759 від 16.04.2001 р.).

Зміни величини коефіцієнта порівнювали з тривалістю життя хворих.

Аналізуючи величину коефіцієнта в осіб із тривалістю життя до 3 (n = 30) та більше 5 (n = 21) років після комбінованого лікування, як прийнято, визначили, що в першому випадку К дорівнював $3,78 \pm 0,42$, в другому — $7,68 \pm 0,73$ (t = 4,64; p < 0,001).

У групі, де тривалість життя до 3 років, у 24 (80 %) хворих він не виходив за межі похибки і тільки в 6 (20 %) випадках відрізнявся від середніх показників і становив від 5 до 9,5.

Зважаючи на те, що більшість хворих при місцевопоширеному РШ помирають у перші два роки після лікування, нами обчислено коефіцієнт для таких пацієнтів. Середній показник К = $3,05 \pm 0,34$, і тільки у 2 із 22 обстежених К = 7,5 і 7,6 (9,0 %).

У групі хворих (n = 10), які жили від 3 до 5 років К становив $5,22 \pm 0,66$ і вірогідно відрізнявся в осіб із тривалістю життя як до 3 років (t = 2,35; p < 0,05), так і більше 5 (t = 2,53; p < 0,05).

Одним із факторів, що визначають прогноз захворювання, є морфологічна форма пухлини. Величину коефіцієнта зміни кількості клітин строми пухлини залежно від її морфологічної форми та тривалості життя наведено в табл. 1.

Таблиця 1 — Величина коефіцієнта К залежно від гістологічної форми пухлини та тривалості життя

Гістологічна форма	Тривалість життя		
	до 2 р.	від 2 до 5 р.	більше 5 р.
А	$2,71 \pm 0,24$ (n = 10)	$6,43 \pm 0,86$ (n = 9)	$9,01 \pm 0,88$ (n = 6)
Б	$4,31 \pm 0,72$ (n = 8)	$5,52 \pm 1,08$ (n = 5)	$9,5 \pm 1,03$ (n = 8)
В	$1,92 \pm 0,33$ (n = 6)	$3,78 \pm 0,38$ (n = 9)	$3,78 \pm 0,38$ (n = 9)

Примітка. А — малодиференційована аденокарцинома;
Б — добре диференційована аденокарцинома;
В — перстенеподібний рак.

З наведених даних видно, що при малодиференційованій аденокарциномі коефіцієнт вірогідно від-

різняється у хворих з різними термінами життя ($T = 2,2 - 4,48$; $p < 0,05 - 0,001$). При добре диференційованій аденокарциномі і перстенеподібному раці існують вірогідні відмінності між коефіцієнтами лише у хворих, які померли в перші 2 роки, і тих, хто жив більше 5.

Таким чином, необхідно зазначити зв'язок коефіцієнта зміни кількості клітин строми пухлини та її морфологічної форми з тривалістю життя хворих на РШ при комбінованому методі лікування.

Вивчаючи ступінь променевого патоморфозу і порівнюючи його з коефіцієнтом зміни кількості клітин строми пухлини у хворих з аденокарциномою ($n = 41$), ми виявили зворотний зв'язок між ними.

Так, у хворих час життя яких не перевищував 2 роки, ступінь променевого патоморфозу ($M = 3,03 \pm 0,07$) вірогідно відрізнявся від виявленого в осіб, що прожили 2–5 ($M = 2,36 \pm 0,26$) і більше 5 років ($M = 2,43 \pm 0,21$) ($t = 2,48 - 2,86$; $p < 0,05 - 0,02$).

Одержані результати дозволяють дійти висновку, що за величиною коефіцієнта зміни кількості клітин строми пухлини при комбінованому лікуванні РШ можливо прогнозувати тривалість життя хворих.

Література

1. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л., Вашкамадзе Л.А. и др. // *Хирург.* — 1977. — № 6. — С. 4–9.
2. Лушников Е.Ф. *Лучевой патоморфоз опухолей человека.* — М.: Медицина. — 1977. — 328 с.

Т.І. Чеботарьова, В.П. Івчук, Д.А. Лазар, Т.М. Валевахіна, О.Г. Колеров, В.А. Романенко, Л.Т. Хруленко

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київська міська онкологічна лікарня

Особливості променевої терапії пухлин головного мозку в дітей

Peculiarities of radiation therapy for brain tumors in children

Пухлини центральної нервової системи займають друге місце (14–20 %) у структурі дитячої онкології.

Щорічно в Україні хворіють 1,8 на 100 тисяч дитячого населення, що відповідає приблизно 190–200 новим випадкам захворювання [1]. Частіше трапляються пухлини, локалізовані в задній черепній ямці субтенторіально (60–69 %), хоча у віці до 1 року новоутвори розташовуються переважно супратенторіально (60 %) [2]. Астроцитоми й медулобластоми є найпоширенішими гістологічними варіантами пухлин у дітей. Відносно часто зустрічаються епендимоми, гліоми стовбура мозку, краніофарингіоми та герміногенні пінеаломи. Злоякісні новоутвори (ЗУ) головного мозку (ГМ) у дітей відрізняються від пухлин у дорослих морфологічною природою, структурою, локалізацією, клінічним перебігом та результатом лікування.

Головний мозок виявляє найбільшу радіочутливість у ранній постнатальний період, коли мозок особли-

во швидко збільшується в розмірах. Центральна нервова система досягає морфологічної зрілості у 12–18 міс., процес мієлінізації завершується в 24 міс. [3]. З огляду на це опромінювання ГМ із приводу його новоутворів недоцільно проводити до 2–3-річного віку, оскільки променева терапія (ПТ) впливає на розвиток моторно-сенсорної координації, формування інтелектуальних здібностей, викликаючи різний ступінь неврологічних і нейропсихічних порушень.

Опромінювання пухлин ГМ у дітей до завершення мієлінізації й повного розвитку мозку веде до недорозвинення мозку й дисфункції нервової системи. Разом із тим радикальне хірургічне видалення пухлин, як і в дорослих, рідко вдається виконати задовільно, хоча цей метод визнається пріоритетним. Таким чином, підвищення ефективності лікування повинно поєднуватися з оптимальним варіантом ПТ, яка враховує клінічні особливості пухлин ГМ у дітей, одні з яких схильні до субарахноїдального поширення, інші — до вираженого інфільтративного росту. Тоді раціональний вибір методу ПТ й необхідність підведення досить високих СОД здатні забезпечити збільшення виживання хворих та підвищити якість їхнього життя.

В 51 хворій дитині віком 3–14 років була проведена ПТ, з них у 41 — в післяопераційний період, а у 10 — як самостійне лікування. Розподіл пацієнтів за гістологічними типами й статтю наведено в табл. 1.

Таблиця 1 — Розподіл хворих із пухлинами ГМ в залежності від гістологічного типу пухлини й методів проведеного лікування

Гістологічний тип пухлин	Стать		Вид лікування	
	чол.	жін.	хірургічне + ПТ	ПТ
Медулобластома	12	6	18	—
Астроцитома	9	8	17	—
Гліоми стовбура мозку	4	3		7
Епендимомы інфратент. високого ступеня злоякісн.	3	2	5	
Пухлини шишкоподібної залози	3	—	—	3
Менінгіома	—	1	1	
Разом	31	20	41	10

Залежно від локалізації, гістології й особливостей пухлинного росту при лікуванні застосовували методу краніоспінального опромінювання в 26 пацієнтів [4] та локального багатопільного опромінювання [2] — в 25. Методу краніоспінального опромінювання використовували для пухлин, характерною ознакою яких є висока здатність до поширення субарахноїдальним простором всього головного й спинного мозку [2, 5]. Це, насамперед, медулобластома (18 пацієнтів), інфратенторіальна епендимомы високого ступеня злоякісності (5), пухлини шишкоподібної залози (3). Променеву терапію здійснювали при

положенні дитини на животі та з фіксацією голови з двох зустрічних полів для краніальної зони. Гомогенному опромінюванню підлягав увесь головний мозок і верхня частина шийного відділу спинного мозку з рівнобіжних бічних полів. Бажано, щоб стик краніального й наступного спінального полів був перпендикулярним до осі спинного мозку та між цими полями був проміжок 1 см. Особливу увагу при формуванні краніального поля приділяли включенню в зону опромінювання ґратчастої пластинки, оскільки остання становить ділянку ризику виникнення рецидиву. Кришталіки ока підлягають екрануванню. Разова осередкова доза (РОД) складала 1,6 Гр, сумарну осередкову дозу (СОД) на ГМ доводили до 35,2 Гр.

Верхня межа спінального поля проходить на рівні C_3 , нижня — на рівні другого сакрального хребця. Підборіддя дитини має бути витягнутим уперед, щоб виключити ризик виходу верхньої частини спінального поля через порожнину рота. Спінальне поле залежно від росту дитини розділяли на дві чи три частини із проміжками між ними. Для визначення глибини залягання спинного мозку (а отже, й визначення РОД), індивідуальної величини проміжку між полями та щоб точно розрахувати дози в цьому проміжку, виконували бічні рентгенограми, централізовані на ізоцентр кожного поля. Ширину спінального поля встановлювали в межах 5–8 см; РОД — 1,6 Гр, СОД — 35,2 Гр на спинний мозок. Задню черепну ямку піддавали додатковому прицільному опромінюванню з двох рівнобіжних бічних зменшених полів (РОД — 2 Гр, СОД — 20 Гр, у такий спосіб первинний осередок одержував 55,2 Гр). Розташування й межі прицільних полів у ділянці задньої черепної ямки коректували після виконання бічних рентгенограм із контрастною міткою та центруванням на ділянку схилу. Верхня межа додаткового поля орієнтовно збігається із верхньою межею мозочкового намету і розташовується на відстані двох третин висоти черепа від верхівки до основи. Разові, сумарні осередкові дози, обсяги опромінювання й загальний час лікування при виконанні краніоспінальної методики наведені в табл. 2.

Таблиця 2 — Складові режиму краніоспінального опромінювання

Локалізація	Кількість фракцій	РОД, Гр	СОД, Гр	Тривалість, тижні
Голова (до C_2)	22	1,6	35,2	4,5–5
Спінальний канал (C_3 – S_2)	22	1,6	35,2	4,5–5
Ділянка пухлини	+10	2,0	+20,0	2
Разом	32		55,2	6,5–7

У 15 хворих із медулобластою ПТ поєднували з хемотерапією (вінкристин, ломустин).

У дітей з астроцитомами (17 пацієнтів) і менінгіоною використовували локальну ПТ з 2–3–4 полів при РОД 1,5–1,8 Гр до СОД 45–56 Гр. Форму-

вання об'єму опромінювання проводили з урахуванням даних КТ чи магнітнорезонансної томографії та додаванням 2–3 см від країв пухлини. Після досягнення осередкової дози в 38–40 Гр поле зменшували на 1–2 см.

У хворих із гліомами стовбура мозку (7 неопераваних пацієнтів) застосовували локальне опромінювання з 3 полів (2 рівнобіжних бічних та прямого), РОД 1,8–2,0 Гр, СОД 50–55 Гр. Опромінюваний об'єм виходив за межі пухлини на 2 см із подальшим зменшенням на 1 см після осередкової дози 40,0 Гр. З метою підвищення ефективності лікування у двох неопераваних дітей із гліомою стовбура мозку застосовували методику гіперфракціонування: РОД 1,1 Гр двічі на день через 3–4 години, до СОД 70,4 Гр зі зменшенням первинного поля після осередкової дози 48,4 Гр.

Локалізація пухлини, яка корелює зі специфічними клінічними ознаками та гістологічним типом, а також її чутливість до ПТ впливають на виживання. Медулобластоми, епендимомы та пухлини шишкоподібної залози є відносно радіочутливими новоутворами. Тому максимальне хірургічне видалення пухлини й раціональна ПТ дають позитивний результат. З 18 хворих із медулобластою, яким проводили оперативне та променеве лікування, 7 померли впродовж 12–30 міс., 11 — живі та спостерігаються протягом 12–34 міс.

Один хворий із епендимомою помер через 12 міс., інші 4 пацієнти живі й спостерігаються протягом 4–4,5 року. Всі хворі з пухлинами шишкоподібної залози (3) перебувають на диспансерному обліку 2–2,5 року. У двох із них без явної дисемінації пухлини по ЦНС СОД на ділянку спинного мозку складала 25 Гр, на первинний осередок — 52 Гр. У третього пацієнта з наявністю пухлинних клітин у спинномозковій рідині та синдромом Паріно СОД на спинний мозок була доведена до 35 Гр, а на пухлину — до 56 Гр. Після лікування патологічні очні симптоми практично зникли.

Краніоспінальне опромінювання хворі переносили задовільно. У 2 із 26 зробили перерву в лікуванні на 4 дні в зв'язку зі зниженням кількості лейкоцитів у периферичній крові до 2×10^3 мм³. У 4 пацієнтів спостерігалось зниження цього показника до $2,8 \times 10^3$ мм³, що не вимагало перерви в лікуванні. Вісім дітей скаржилися на нудоту й 1 — на блювання. Цим хворим були призначені антиеметики для ліквідації зазначених проявів. Зниження СОД при краніоспінальному опромінюванні недоцільне, тому що це призводить до зростання ризику рецидиву в межах усього краніоспінального простору [2]. Крім того, хоча для пухлин ГМ властива відсутність гематогенного й лімфогенного метастазування, медулобластома є винятком із цього правила. При неадекватному лікуванні така пухлина здатна не тільки поширюватися субарахноїдальним простором, але й давати (3–5 %) гематогенні (легені, кістки, кістковий мозок) і лімфогенні метастази (лімфатичні вуз-

ли шії). Також метастази в легені можуть бути спричинені астроцитомами, менінгіомами високого ступеня злоякісності, герміномами [3]. Отже, раціонально обраний режим опромінювання, достатня СОД та ад'ювантна хемотерапія створюють надійну перешкоду для рецидивів і метастазів пухлини.

Із 17 хворих з астроцитомами 3 померли в період після лікування впродовж 7 міс., 1 хворий — за 20 міс.; 14 — живі й спостерігаються 1–4 роки, причому 6 живі протягом 4 років. Величина СОД має велике значення для результативності лікування, хоч вік дитини вносить свої корективи в дозовий режим. Зазвичай ефективними є досить високі дози опромінення. Крім безпосереднього впливу випромінювання на клітинний склад тканин ЦНС важливу роль відіграє ушкодження кровоносних судин.

Судинні зміни, загибель мікросудин найчастіше зустрічаються при опромінюванні дітей до 3 років. Уже при дозі в 20 Гр можуть ушкоджуватися капіляри з наступним розвитком мікровапнувань. За даними С.Регез, відносно безпечними (не спостерігалось серйозних ушкоджень) для нормальних тканин навколо пухлини були дози 30 Гр — у дітей 2 років; 37,5 Гр — у дітей 3–5 років; 45 Гр — 5–12 років; 50 Гр + (5–10 Гр) — старше 12 років [2]. Згідно з цим, недоцільно проводити опромінювання в дітей до 1 року. У хворих старше 1 року піддають опромінюванню головний мозок із гострим лейкозом і використовують при цьому малі разові (1,3–1,6 Гр) й малі сумарні дози (12 Гр) при профілактичному лікуванні та 18–24 Гр при клінічних проявах нейролейкозу.

Променева терапія в дітей із приводу пухлин ефективна при високих СОД. Тому у дітей 3 років використовуються РОД 1,5 Гр, СОД 45 Гр; у 4 роки — РОД 1,5–1,8 Гр, СОД 45–50 Гр; у 5 — РОД 1,5–1,8 Гр, СОД 50–55 Гр; старше 5 років — РОД 1,8 Гр, СОД 54–56 Гр, а при мультиформній гліобластомі РОД 1,8–2 Гр, СОД доводяться до 55–60 Гр. Інфільтративний характер росту при цій пухлині робить дискусійним питання про доцільність агресивних операцій та локального опромінювання прецизійними об'ємами. Необхідним стає опромінювання великих обсягів аж до тотального опромінювання головного мозку з наступним зменшенням поля і локальним прицільним доопромінюванням первинного осередку до 60 Гр. Використання гіперфракціонованого режиму опромінювання — один із способів підвищення ефективності лікування мультиформних гліобластом. Гіперфракціонування дозволяє розширити дозний діапазон на пухлину до 70–72 Гр і тим самим фактично збільшити цитотоксичний ефект для пухлини, не підвищуючи ризик ушкодження нормальних тканин.

Гліоми стовбура мозку оперують рідко, і це непрямо підвищує значення ПТ. Хоча симптоматичне поліпшення після проведення ПТ спостерігається в багатьох випадках (до 70–75 %), більшість хворих гине в ранній термін після опромінювання [2]. Залежність ефекту від дози доведена багатьма автора-

ми. Так, дворічне виживання підвищується від 10 % при дозі 40 Гр до 25 % при дозі 50 Гр. Тому необхідність підвищення дози при одночасному зниженні ризику променевих ушкоджень [6] радіочутливих структур стовбура мозку змушує знову звернутися до методики гіперфракціонування (у нашому дослідженні у 2 хворих застосовано таку методику). Ці хворі живі протягом 18 міс., хоч остаточні висновки неможливі через малу кількість спостережених осіб і малий термін. Проте радіобіологічно встановлено, що нервові тканини, які повільно проліферують, мають більшу здатність до відновлення в порівнянні з клітинами пухлини, які проліферують швидко. Використання гіперфракціонування захищає тканини, що повільно проліферують, які є відповідальними за радіонекроз мозку, нейроендокринні порушення та інтелектуальний дефіцит більшою мірою, ніж тканини пухлини [7]. Великий вплив на виживання мають не тільки величина пухлини, але і її локалізація в стовбурі мозку. У хворих із пухлинами середнього мозку, таламуса й третього шлуночка показники виживання значно кращі, ніж при пухлинах довгастого мозку й, особливо, при пухлинах мосту.

Таким чином, диференційований підхід до вибору оптимального опромінюваного обсягу тканин, режиму опромінювання, величини СОД залежно від локалізації, гістології, біологічних особливостей пухлини, віку дитини дозволяє підвищити ефективність лікування. Комбінація раціонального методу ПТ із хірургічним утручанням й ад'ювантною хемотерапією здатні забезпечити збільшення тривалості життя пацієнтів. Найдовше виживання в наших спостереженнях досягнуте в хворих з астроцитомами і медуллобластомами.

Отже, самостійне хірургічне видалення більшості злоякісних пухлин головного мозку не забезпечує надійної радикальності і його належить доповнювати адекватною ПТ та хемотерапією.

Променева терапія в комбінації з хірургічним лікуванням приводить до збільшення тривалості життя, а при самостійному використанні сприяє регресії неврологічних симптомів і поліпшує якість життя пацієнтів.

Променеві реакції при проведенні курсу ПТ виражені в легкому ступені й усуваються симптоматичною терапією.

Література

1. Федоренко З.П. та ін. *Рак в Україні 2000–2001 рр. Бюлетень Національного канцер-реєстру України*. — К., 2002. — 73 с.
2. Гальперин Э.К., Констайн Л. и др. *Лучевая терапия в детской онкологии*. — М., 1999. — С. 1–177.
3. Kun L.E. *Brain tumors in children // Principles and Practice of Radiation Oncology*. — Phil., 1997. — P. 1417–1441.
4. Griffiths S., Short C. *Radiotherapy: Principles to Practice*. — Church. Livingstone, 1994. — 298 p.
5. Matsutani M., Sano K. et al. // *J. Neurosurg.* — 1997. — № 86. — P. 446–455.
6. Jeremic B., Shibamoto Y. et al. // *Radiother. Oncol.* — 1998. — Vol. 49, № 1. — P. 49–54.
7. Halperin E. // *J. Neurooncol.* — 1992. — № 14. — P. 255–262.

Р.Н. Чернаков, А.В. Важенин,
П.А. Карнаух, О.В. Таскаев
ПНИЛ «Радиационная онкология и ангиология»
ЮУНЦ РАМН (Челябинск, Россия),
Челябинский областной онкологический
диспансер

**Применение локальной
трансуретральной термотерапии
в сочетании с лучевой терапией
при распространенных формах рака
предстательной железы**
**The use of local transurethral
thermotherapy in combination
with radiotherapy in disseminated forms
of prostate cancer**

Одним из основных методов лечения рака предстательной железы является дистанционная гамма-терапия в сочетании с максимальной андрогенной блокадой. В настоящий момент идет поиск новых эффективных методов лечения, позволяющих добиться либо полного местного излечения опухоли у максимального числа больных при местнораспространенном раке простаты, либо улучшения качества жизни у пациентов с диссеминированными формами рака предстательной железы. Одним из таких методов является локальная трансуретральная радиочастотная термотерапия.

Мы проводили локальную трансуретральную терапию в сочетании с ДГТ в динамическом режиме. Для локальной трансуретральной термотерапии использовали отечественный аппарат РАДИОТЕРМ-Ч, разработанный в НИИИТ — высокочастотные комплексы. Аппарат оказывает локальное трансуретральное термальное воздействие на предстательную железу в радиочастотном диапазоне 40,46 МГц, максимальная мощность 40 Вт, с контролем температуры в 4 точках уретры. При данном режиме воздействия повреждающими факторами локальной трансуретральной термотерапии являются прямая тепловая деструкция опухоли в режимах от 50–59 °С, приводящая к денатурации белка в зоне воздействия, и усиление оксигенации органа за счет его гиперемии и, как следствие этого, увеличение радиопоражаемости опухоли.

С апреля 2000 г. по сентябрь 2002 г. пролечены 92 пациента с диагнозом рак предстательной железы Т3–4 N0–1 M0–1. Диагноз верифицирован у всех больных. Проведена максимальная андрогенная блокада (МАБ) в объеме билатеральной орхиэктомии с последующим назначением антиандрогенов. Всем больным проведена ДГТ в динамическом режиме в 2 этапа до СОД 70 Гр.

Эффективность лечения оценивали с помощью международной шкалы оценки симптомов заболеваний простаты IPSS, выполняли УЗИ органа с определением его объема и объема остаточной мочи. Обследование проводили до начала лечения, через 3 и 6 месяцев после проведения терапии.

Термотерапия проводилась 2–3 раза в неделю (через 48–72 часа) непосредственно перед сеансом ДГТ. Курс состоял из 5–6 сеансов за один этап (всего 10–12 сеансов термотерапии за 2 этапа). Был выбран температурный режим от 50–59 °С с экспозицией 60 мин. Сеанс термотерапии не требовал обезболивания и не сопровождался выраженными побочными эффектами. Возраст пациентов составлял 51–78 лет, среднее значение — 63,3.

Уровень IPSS у 64 пациентов соответствовал средней степени выраженности симптоматики, у 15 пациентов — тяжелой степени, среднее значение — 13,7. У 7 больных до начала лечения в связи с острой задержкой мочеиспускания была наложена эпицистостома. Через 3 месяца после окончания лечения уровень симптомов у пациентов снизился в среднем на 9 баллов и составил 4,6. Через 6 месяцев среднее значение IPSS соответствовало 3,8.

Объем предстательной железы до начала лечения был от 25,5 до 101 г, среднее значение — 56,34; объем остаточной мочи — от 20 до 150 мл, среднее значение — 73,25 мл. После термолучевого лечения наличие остаточной мочи определялось только у 9 пациентов через 3 месяца после окончания лечения. У 2 больных сохранялась необходимость в выполнении ТУР–ЭР простаты. Пациентам с цистостомой дренажи удалены, восстановилось самостоятельное мочеиспускание. Отмечено снижение объема предстательной железы в среднем на 47 % через 3 месяца после окончания лечения, через 6 месяцев — в среднем на 53 %.

Побочные реакции после сеанса термотерапии в виде дизурии и незначительной уретроррагии купировались самостоятельно и не требовали дополнительного лечения.

Анализируя результаты термолучевой терапии местнораспространенных и диссеминированных форм рака предстательной железы, следует отметить, что сочетание дистанционной лучевой терапии с локальной термотерапией позволяет снизить клиническую симптоматику, связанную с инфравезикальной обструкцией, улучшить качество жизни пациентов. У большинства больных данная методика может служить альтернативой трансуретральной резекции предстательной железы, направленной на улучшение акта мочеиспускания.

А.В. Чернобай, Л.О. Лимар
Українська медична стоматологічна академія
(Полтава),
Полтавський обласний клінічний онкологічний
диспансер

**Досвід хемопроменевого лікування
хворих на інвазивний рак шийки матки
із застосуванням ендолімфатичної
цитостатичної терапії**
**The experience of chemotherapy
and radiotherapy for invasive carcinoma**

of the uterine cervix with the use of endolymphatic cytostatic therapy

Понад 30–40 % вперше виявлених пухлин шийки матки через місцеве поширення є первинно нерезектабельними і потребують хемопротеневого лікування [1–3].

Постійний розвиток сучасної онкологічної науки взагалі і радіотерапії, зокрема, удосконалення засобів топометрії привели до якісних змін у лікуванні хворих на рак шийки матки (РШМ). За результатами досліджень більшості авторів, ефективність лікування I ст. РШМ з використанням поєднаної променевої терапії складає 90–98 %. Але разом з тим результати лікування інвазивних форм РШМ (II–III ст.) з використанням променевого та хірургічного методів за критерієм 5-річного виживання не перевищують 52–55 % [1, 3–5].

Задачами променевої терапії у хворих на РШМ є максимальне зниження біологічного потенціалу пухлини аж до тотального ушкодження осередку пухлинного росту, без порушення репаративної спроможності навколишніх тканин. Використання ж цитостатичного впливу хемотерапевтичних засобів перед променевим лікуванням покликане максимально збільшити можливість радіотерапії від деструкції пухлинного осередку аж до повного його знищення без підвищення загальної дози опромінення [3, 6, 7].

Метою нашого дослідження стало вивчення безпосередніх результатів застосування хемопротеневого методу лікування інвазивних форм РШМ із використанням ендолімфатичної ПХТ за схемою MFR, що передувє променевої терапії.

У дослідження було включено 15 осіб віком 32–50 років (в середньому 42 роки), хворих на інвазивний РШМ (T2a–3a NX M0 ст.), які перебували на лікуванні у відділенні променевої терапії Полтавського обласного онкологічного онкодиспансеру. При морфологічному дослідженні, крім плоскоклітинного раку, пухлини мали аденогенні та низькодиференційовані форми. Поширеність пухлинного процесу найчастіше відповідала II ст. хвороби (82,7 % пацієнток) (табл. 1).

Хворим із наявністю інфільтратів у параметрії, діагностованих під час мануального обстеження, виконано комп'ютерну томографію органів малого таза для підтвердження поширеності пухлинного процесу на параметрій та метастатичного ураження лімфовузлів. В подальшому результати цих обстежень взято за основу при динамічному спостереженні за ефективністю лікування.

Після верифікації процесу всім пацієнткам лікування розпочинали з ендолімфатичної поліхемотерапії. Катетеризацію лімфосудин виконували на стегні за методикою Н.П. Шматкова. Ендолімфатичні інфузії виконували за допомогою електронно-механічного інфузомата «Вгаип» при швидкості введення препаратів 7–14 мл/год. Поліхемотерапію проводили за схемою MFR. Сумарні дози препаратів складали: метотрексату — 100–150 мг, 5-фторурацилу — 2,5–3 г, цисплатину — 30–50 мг з періодичністю введення 24–48 годин. Загальна тривалість курсу ендолімфатичної хемотерапії — 7–8 днів. Загальний стан хворих контролювали загальноприйнятним обсягом клініко-лабораторних досліджень, особливу увагу приділяли показникам периферичної крові. Значних відхилень у об'єктивному статусі не виявлено. Так, показники еритроцитів та гемоглобіну практично не змінювались, а показники тромбоцитів та лейкоцитів змінювались незначно (тільки у 4 пацієнток зменшувались до 10–15 % від початкових). Наприкінці проведення цитостатичної терапії (5–8-ма доба) хворим розпочинали поєднану променеву терапію за радикальною програмою стандартними методами. На першому етапі проводили дистанційну променеву терапію у статичному режимі на гамма-терапевтичному апараті АГАТ-С із джерелом ⁶⁰Со з двох протилежних фігурних полів розмірами 16×16 см разовою осередковою дозою (РОД) 2 Гр, ритм фракціонування — 5 разів на тиждень до сумарної осередкової дози (СОД) 10–16 Гр (залежно від стадії хвороби). На другому етапі дистанційне опромінювання чергували з контактною променевою терапією і здійснювали за чотирипільною методикою (розмір поля 6×18 см) до СОД на точку В 40–45 Гр при II і 45–50 Гр при III ст. поширеності процесу.

Контактну променеву терапію виконували на внутріпорожнинному апараті АГАТ-ВУ (джерело ⁶⁰Со) РОД на точку А 5 Гр, ритм опромінювання — 2 рази на тиждень; СОД на точку А — 50–55 Гр при II ст. хвороби і 60 Гр — при III ст. поширеності процесу.

Поточний цитологічний контроль якості проведення поєднаного променевого лікування здійснювали шляхом взяття мазків із шийки матки після 4 сеансів контактної променевої терапії, тобто після підведення в точку А СОД 20 Гр.

При біомануальному обстеженні та візуальному огляді в дзеркалах після проведення цитостатичної ендолімфатичної хемотерапії (8–9-та доба) значно зменшувалось перифокальне запалення, шийка матки

Таблиця 1 — Розподіл хворих на РШМ за морфологією та поширеністю (за TNM)

Гістологічна структура пухлини	Поширеність				
	T2a NX M0	T2a N1 M0	T2b NX M0	T2b N1 M0	T3a NX M0
Плоскоклітинний рак	3	2	2	2	2
Аденокарцинома		2			
Низькодиференційований рак		1	1		

ставала рухливішою, практично зникали кров'яністі виділення.

Після отриманої дози 20 Гр у всіх хворих брали мазки на цитологічне дослідження. За весь курс променевого лікування проведено 5–6 таких досліджень. Слід зазначити, що у 5 (45,4 %) хворих з плоскоклітинним та у 1 (50 %) — з низькодиференційованим раком вже у першій серії мазків виявлені значні дегенеративні зміни в клітинах пухлин, які характеризувалися збільшенням вакуольного компонента. Під час наступних цитологічних обстежень у процесі опромінювання спостерігали подальші морфологічні зміни в клітинах пухлини, аж до втрати їх ядерного апарату. Променеве лікування супроводжували незначні місцеві променеві реакції у вигляді епітеліту і проктиту, які коригували традиційними лікарськими засобами.

Після закінчення хемопроменевого лікування в усіх хворих при мануальному огляді та цитологічному контролі проявів пухлин не відзначено. Для контролю за результатами об'єктивного огляду всім пацієнткам з поширенням пухлинного процесу на параметрії та лімфовузли таза було виконано повторну комп'ютерну томографію, в процесі якої підтверджено результати лікування. Всіх хворих оглянуто через 1 та 2 місяці, взято контрольні мазки. Стан задовільний, проявів хвороби не виявлено.

При оцінці запроваджених методик особливу увагу звертали на токсичність лікування. Вираженість хемопроменевих реакцій у досліджуваних групах не перевищувала 0–I ступеня токсичності за критеріями Американського інституту раку (2000 рік).

Таким чином, можна сказати, що запровадження хемопроменевої методики з ендолімфатичним цитостатичним компонентом значно поліпшує безпосередні результати лікування інвазивних форм раку шийки матки. Застосування ендолімфатичної ПХТ під час лікування РШМ перед променевим методом не призводить до збільшення токсичних реакцій у пацієнток та поліпшує умови проведення поєднаної променевої терапії.

Література

1. Онкогинекология / Под ред. З.Ш. Гилязутдиновой и М.К. Михайлова. — М.: МЕДпресс, 2000. — 383 с.
2. Roberts W.S., Ravanagh J.J. // *Gynecol. Oncol.* — 1989. — Vol.34. — P. 183–186.
3. Вишневская Е.Е. Индивидуализированные варианты лучевой терапии рака шейки матки у больных с несбалансированным прогнозом: Метод. рекомендации. — К., 1992. — 14 с.
4. Деденков А.Н., Пелевина И.И., Саенко А.С. Прогнозирование реакций опухоли на лучевую и химиотерапию. — М.: Медицина, 1985. — 151 с.
5. Runsen L., Tiezhuang Y., Ling Yu Y. // *Hiperthermia in combination with radiation treatment for carcinoma uterine cervix. Int. Congress of Radiat. Oncol. (1993), Kyoto, Japan.* — P. 336.
6. Никитина В.П. Эндолимфатическая ПХТ в комплексном лечении рака эндометрия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ростов н/Д. — 1996.
7. Розенко Л.Я., Непомнящая Е.М., Рубцов В.Р. // *Вопр. онкол.* — 2001. — №3. — С.315 — 322.

А.И. Шмак, В.Н. Суколинский
ГУ «НИИ онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова» (г. Минск, Беларусь)

Возможности лучевой терапии в комбинированном лечении операбельных больных раком желудка Capabilities of radiotherapy in combined treatment for operable cancer of the stomach

Причиной смерти больных раком желудка (РЖ) после радикального хирургического лечения являются местнорегионарные рецидивы (у 16–80 %), метастазы (у 40–70 %) и их сочетание (у 20–50 %). Результаты многочисленных клинических исследований показывают, что наиболее часто рецидивы развиваются в культе желудка и зоне анастомоза, ложе опухоли и лимфатических узлах [1, 2].

Очевидно, что для улучшения результатов хирургического лечения операбельных больных РЖ должны использоваться комбинированные методы лечения, предотвращающие развитие местных рецидивов заболевания и отдаленных метастазов [3, 4].

На базе отделения абдоминальной хирургии ГУ «НИИО и МР им. Н.Н. Александрова» разработан и внедрен в клиническую практику комбинированный метод лечения, включающий проведение в предоперационном периоде лучевой терапии (ЛТ) в канцеридной дозе на опухоль с одновременной профилактикой лучевых осложнений антиоксидантным комплексом (АК) и адьювантных курсов АК для снижения риска развития отдаленных метастазов.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности разработанного способа комбинированного лечения операбельных больных РЖ.

Рандомизированные исследования проведены у 198 радикально оперированных больных РЖ 1b–3b стадии в возрасте до 70 лет.

В зависимости от методов лечения больных разделили на 2 группы, практически однородные по основным факторам прогноза.

В 1-й группе 82 лицам в предоперационном периоде проводилась ЛТ на опухоль (РОД 7 Гр, СОД 35 Гр, ВДФ 113 усл.ед.) и зоны регионарного метастазирования (РОД 4 Гр, СОД 20 Гр) под защитой нормальных тканей организма АК с последующей операцией и адьювантной терапией АК 2 раза в неделю в течение 2 лет.

Во 2-й группе 116 больным РЖ было проведено только хирургическое лечение.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием критерия Стьюдента.

Выраженные радиозащитные свойства АК позволили разработать способ комбинированного лечения операбельных больных РЖ, исключающий недостатки, характерные для классического и традиционно интенсивно-концентрированного фракционирования дозы ЛТ. Предоперационное воздействие проводится в течение 5 дней, а доза ЛТ близка к канцеридной.

Интенсивная ЛТ на фоне АК переносится большинством радикально оперированных больных (76,9 ± 4,4 %) без лучевых реакций в виде тошноты и рвоты. Возникновение общей лучевой реакции, выражающейся в усилении слабости, снижении аппетита, появлении периодической тошноты и (или) рвоты, наблюдалась у 22,0 ± 4,4 %, и лишь у одного больного была зарегистрирована постоянная тошнота и рвота в течение всего периода облучения. Развитие лейкопении (количество лейкоцитов в периферической крови ниже $3 \times 10^9/\text{л}$) выявлено у 5,3 ± 2,3 % радикально оперированных больных. Однако следует отметить, что к моменту выписки из стационара лейкопении не было ни у одного больного.

Во время операции при комбинированном лечении не было отмечено никаких технических трудностей выполнения по сравнению с группой хирургического контроля. Предоперационное воздействие не увеличивает число послеоперационных осложнений (9,9 ± 3,1 %) и летальности (4,4 ± 2,2 %) по сравнению с группой хирургического контроля (5,3 ± 2,3 % и 2,1 ± 1,5 % соответственно).

Разработанный способ интенсивной ЛТ под защитой нормальных тканей организма АК не оказывает существенного влияния на функцию жизненно важных органов, попадающих в зону облучения, не вызывает развития постлучевых осложнений в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения.

Возникновение рецидивов в ложе опухоли, культе желудка, зоне анастомоза, регионарных лимфатических узлах и в отдаленных органах является следствием жизнеспособности опухолевых клеток и их диссеминации. Хирургическим методом лечения нельзя предотвратить развитие местного рецидива, который, по нашим данным, развивается у 12,93 ± 2,5 % больных. У 12 выявлен рецидив в культе желудка, у 3 — в области пищеводно-кишечного анастомоза. В 3 случаях местный рецидив сопровождался регионарным вовлечением в опухолевый процесс забрюшинных лимфатических узлов и поджелудочной железы. Все больные с местнорегионарными рецидивами также имели отдаленные метастазы. Местно-регионарные рецидивы после хирургического лечения были диагностированы в сроки от 5 до 31 (в среднем 17,66) мес.

Применение интенсивных режимов ЛТ с одновременной защитой нормальных тканей организма АК показало, что ни у одного больного в течение пятилетнего срока наблюдения не было выявлено местных рецидивов рака.

Таким образом, комбинированное лечение РЖ с предоперационной ЛТ в канцерцидной дозе позволяет практически исключить риск развития местных рецидивов опухоли.

С целью профилактики развития отдаленных метастазов после радикальной операции проводилась адъювантная антиоксидантная терапия АК в течение 2 лет.

Общепринятым основным критерием эффективности проводимого лечения в онкологии является 5-летняя выживаемость.

Таблица 1 — Пятилетняя выживаемость при хирургическом и комбинированном лечении операбельных больных РЖ

Количество лет наблюдения	Хирургическое лечение	35 Гр + АК + операция + АК
1	67,24 ± 4,36	84,15 ± 4,03**
2	50,00 ± 4,64	71,95 ± 4,96**
3	36,21 ± 4,23	58,54 ± 5,44***
4	31,89 ± 4,33	52,44 ± 5,51**
5	30,17 ± 4,26	47,56 ± 5,51*

Примечание. * — $p < 0,025$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,002$ по сравнению с хирургическим контролем.

Как следует из представленных данных (табл.1), начиная с одногодичной выживаемости операбельных больных РЖ, проявляется достоверное преимущество комбинированного метода лечения по сравнению с хирургическим контролем, которое после первого года наблюдения составляет 16,91 %; после второго — 21,95 %; после третьего — 22,33 %; после четвертого — 20,55 %; после пятого — 17,39 %.

Данные о выживаемости операбельных больных РЖ в зависимости от локализации опухоли и методов лечения представлены в табл. 2.

Таблица 2 — Пятилетняя выживаемость операбельных больных РЖ в зависимости от локализации опухоли и методов лечения

Локализация	Хирургическое лечение	35 Гр + АК + операция + АК
Н/З	35,71 ± 5,73 n=70	58,69 ± 7,26 n=46*
С/З	33,33 ± 9,24 n=27	61,54 ± 14,04 n=13
В/З	00,00 ± 14,0 n=4	42,86 ± 20,2 n=7

Примечание. * — $p < 0,025$ по сравнению с хирургическим контролем.

Результаты исследования показывают, что применение в предоперационном периоде канцерцидных доз ЛТ на фоне АК достоверно повышает отдаленные результаты хирургического лечения при локализации опухоли в нижней трети желудка на 22,98 %. При локализации опухоли в теле желудка отдаленные результаты лечения являются неудовлетворительными: две трети радикально оперированных пациентов умирают, не дожив пятилетнего срока наблюдения. В свою очередь, применение комбинированного лечения позволяет улучшить отдаленные результаты на 28,21 %. Локализация опухоли в верхней трети желудка является неблагоприятным прогностическим фактором. Ни один больной группы хирургического контроля не прожил более 5 лет, и лишь применение интенсивных режимов ЛТ позволило пережить данный рубеж 42,86 %. Из-за небольшого количества больных с локализацией опухоли в теле и кардиальном отделе желудка достоверных различий не получено.

Важным фактором, влияющим на отдаленные результаты лечения, является характер роста аденокарциномы желудка. Известно, что инфильтративная

форма РЖ оказывает негативное влияние на прогноз лечения. Усиление лучевого воздействия на опухоль у больных РЖ за счет канцерцидных доз ЛТ с одновременной защитой нормальных тканей организма АК достоверно повышает результаты хирургического лечения в 6,5 раза (табл. 3).

Таблица 3 — Пятилетняя выживаемость операбельных больных РЖ в зависимости от формы роста опухоли и методов лечения

Форма роста опухоли	Хирургическое лечение	35 Гр + АК + операция + АК
Язвенная	38,27 ± 5,40 n=81	48,84 ± 7,62 n=43
Инфильтративная	3,23 ± 3,17 n=31	21,05 ± 6,61 n=38 *

Примечание. * — $p < 0,025$ по сравнению с хирургическим контролем.

Данные о выживаемости операбельных больных РЖ в зависимости от степени дифференцировки опухоли и методов лечения представлены в табл. 4.

Таблица 4 — Пятилетняя выживаемость операбельных больных РЖ в зависимости от степени дифференцировки опухоли и методов лечения

Степень дифференцировки опухоли	Хирургическое лечение	35 Гр + АК + операция + АК
G1-3	47,72 ± 7,53 n=44	61,76 ± 8,33 n=34
G4	19,44 ± 4,66 n=72	42,37 ± 6,43 n=59 *

Примечание: * — $p < 0,01$ по сравнению с хирургическим контролем.

Недифференцированная форма РЖ является прогностически неблагоприятной; результаты ее хирургического лечения остаются неудовлетворительными — четверо больных из пяти умирают, не дожив пятилетнего срока наблюдения. Применение интенсивных режимов ЛТ в предоперационном периоде с последующими курсами адъювантной терапии АК достоверно повышают результаты пятилетней выживаемости лечения в 2,2 раза по сравнению с группой хирургического контроля.

Таким образом, разработанный метод комбинированного лечения операбельных больных РЖ, включающий применение в предоперационном периоде ЛТ, проводимой в интенсивном режиме, и длительной адъювантной терапии АК, достоверно повышает отдаленные результаты лечения за счет снижения количества местнорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов.

Литература

1. Чисов В.И. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями. — М., 1989.
2. Gunderson L.L., Sosin H. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1982. — Vol. 8, № 1. — P. 1–11.
3. Киселева Е.С., Голдобенко Г.В., Канаев С.В. и др. Лучевая терапия злокачественных опухолей: Рук-во для врачей. — М.: Медицина, 1996. — 464 с.
4. Akoh J.A., Macintyre I.M.C. // *Br. J. Surgery.* — 1992. — № 79. — P. 293–299.

А.И. Шмак, В.Н. Суколинский,
Т.С. Морозкина, А.А. Машевский,
А.В. Камышников

ГУ «НИИ онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова» (г. Минск, Беларусь)

**Влияние радиомодификатора АК
на показатели ПОЛ-АОС
при предоперационной лучевой
терапии в канцерцидных дозах
у больных раком желудка**

**The influence of AK radiomodifier
on the parameters of lipid peroxidation
and antioxidant system in preoperative
radiotherapy at cancericide doses
in stomach cancer**

Несмотря на современные достижения хирургического метода лечения больных раком желудка (РЖ), позволяющие выполнять технически сложные и большие по объему оперативные вмешательства, это существенно не повлияло на отдаленные результаты лечения. Одной из основных причин неудач являются локорегионарные рецидивы, частота которых колеблется от 16 до 80 % [1, 2].

Одним из способов, направленных на профилактику развития местных рецидивов РЖ является применение лучевой терапии (ЛТ) в схемах комбинированного лечения. Ряд авторов указывают на то, что применение в предоперационном периоде дозы лучевой терапии менее 30 Гр не может существенно повысить отдаленные результаты лечения. Однако дозолимитирующим фактором в клинической практике являются острые лучевые реакции либо отсроченные постлучевые повреждения [3–6].

Очевидно, что разработка и клиническое применение нетоксичных препаратов, избирательно повышающих радиорезистентность организма без снижения противоопухолевого действия, является актуальной проблемой современной онкологии [7].

Разработанный профессорами В.Н. Суколинским и Т.С. Морозкиной антиоксидантный комплекс АК, повышающий противоопухолевую резистентность организма и являющийся нетоксическим модификатором лучевых реакций (избирательно защищающий организм, но не злокачественные клетки от лучевых повреждений), позволил нам предложить способ комбинированного лечения операбельных больных РЖ, включающий применение крупнофракционного облучения опухоли и зон регионарного метастазирования в дозах, близких к канцерцидным (ВДФ — 113 усл. ед.)

Целью данного исследования стало изучение содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), витаминов-антиоксидантов в крови операбельных больных РЖ в динамике комбинированного лечения.

Мы проанализировали показатели ПОЛ и состояние антиоксидантных систем организма (АОС) у

38 операбельных больных РЖ в динамике лечения. Из них у 20 в предоперационном периоде проводилась лучевая терапия на опухоль (РОД 7 Гр, СОД 35 Гр) и зоны регионарного метастазирования (РОД 4 Гр, СОД 20 Гр) под защитой нормальных тканей организма антиоксидантным комплексом АК с последующей операцией и адьювантной терапией комплексом АК 2 раза в неделю в течение 2 лет; у 18 больных — только хирургическое лечение.

Состояние процессов ПОЛ оценивали по содержанию в крови продуктов перекисного окисления липидов: начальных — диеновых конъюгатов (ДК) и конечных — малонового диальдегида (МДА) [8], а АОС — по уровню витаминов А, Е и убихинона [9]. При анализе результатов исследования учитывали динамическое изменение определенных показателей в процессе лечения наблюдаемых больных.

Анализ научных публикаций показывает, что ЛТ приводит к инициации процессов свободнорадикального окисления и ПОЛ с последующим повреждением клеточных мембран и ДНК. Необходимо иметь в виду и то, что у больных РЖ все это протекает на фоне уже стимулированных злокачественной опухолью процессов ПОЛ. Одной из основных причин их интенсификации при развитии злокачественной опухоли может быть дефицит антиоксидантов, в частности жирорастворимых витаминов и убихинона, регулирующий неферментативный путь обезвреживания

свободных радикалов. Установлено, что у онкобольных уровень витаминов А и Е значительно снижен [7, 10, 11].

Как видно из представленных данных (табл. 1), хирургическое удаление злокачественной опухоли у больных РЖ сопровождается еще большим дефицитом витаминов-антиоксидантов. К 12-м суткам после операции уровень ретинола и токоферола в сыворотке крови таких больных достоверно снижается соответственно на 32,02 и 30,14 %.

Казалось бы, удаление злокачественной опухоли должно если не нормализовать содержание витаминов в организме больных, то, по крайней мере, уменьшить их резервы. Однако исследования, проведенные через 3 месяца после операции у операбельных больных РЖ, показали, что дефицит витаминов А и Е еще больше усугубился (на 37,41 и 36,46 % соответственно) по сравнению с исходным уровнем. Достоверно низкое содержание этих витаминов по сравнению с исходным наблюдается в течение 12 и 6 месяцев после операции соответственно.

Значительное снижение содержания витаминов А и Е в крови больных РЖ указывает на хроническое А- и Е-гиповитаминозное состояние и может служить неблагоприятным прогностическим фактором.

Применение антиоксидантного комплекса АК в качестве радиомодификатора биологических реакций при проведении интенсивных курсов лучевой тера-

Таблица 1 — Содержание витаминов А, Е и убихинона в сыворотке крови больных РЖ в динамике наблюдения

Лечение	Исход.	+ЛТ	12 сут.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	18 мес.	24 мес.
Витамин А, мкмоль/л								
35Гр +АК+Оп	2,62 ± 0,19	2,99 ± 0,21	2,07 ± 0,20	2,18 ± 0,18	2,21 ± 0,17	2,43 ± 0,18	2,74 ± 0,16	2,63 ± 0,22
Оп	2,78 ± 0,21		1,89 ± 0,14***	1,74 ± 0,14****	1,84 ± 0,15***	2,05 ± 0,17**	2,33 ± 0,14	2,72 ± 0,18
Витамин Е, мкмоль/л								
35Гр +АК+Оп	9,83 ± 0,77	14,42 ± 1,18***	10,43 ± 0,97	11,56 ± 1,04	12,01 ± 1,07	13,08 ± 1,22*	12,89 ± 1,12*	11,21 ± 1,28
Оп	9,49 ± 0,93		6,63 ± 0,98	6,03 ± 0,74***	6,83 ± 0,85*	8,36 ± 0,86	9,38 ± 0,65	9,67 ± 1,58
Убихинон, мкмоль/л								
35Гр +АК+Оп	257,05 ± 16,46	291,68 ± 18,10	212,94 ± 15,90	247 ± 15,51	247,07 ± 14,98	244,93 ± 18,40	282,33 ± 11,97	256,08 ± 16,65
Оп	266,28 ± 21,30		331 ± 22,06*	305,23 ± 25,41	276,87 ± 20,84	283,33 ± 24,57	262,7 ± 29,7	270,43 ± 16,02

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,025$; *** — $p < 0,01$; **** — $p < 0,001$ по сравнению с группой хирургического лечения.

Таблица 2 — Содержание малонового диальдегида, диеновых конъюгатов в сыворотке крови больных РЖ в динамике наблюдения, нМ/мл

Лечение	Исход.	+ЛТ	12 сут.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	18 мес.	24 мес.
Малоновый диальдегид								
35Гр +АК+Оп	8,54 ± 0,53	7,76 ± 0,43	7,09 ± 0,54	6,60 ± 0,40***	6,24 ± 0,57**	5,82 ± 0,53***	6,46 ± 0,75*	6,49 ± 1,01
Оп	8,84 ± 0,82		14,33 ± 1,04***	15,16 ± 1,12***	12,09 ± 0,92**	11,64 ± 0,86*	10,45 ± 0,94	9,66 ± 1,34
Диеновые конъюгаты								
35Гр +АК+Оп	11,78 ± 0,94	9,46 ± 0,91	8,93 ± 0,91*	8,88 ± 1,17	8,32 ± 0,86	8,54 ± 1,07	8,73 ± 1,10	9,52 ± 1,23
Оп	12,33 ± 1,03		15,19 ± 0,86*	15,08 ± 1,06	13,25 ± 0,90	12,27 ± 1,06	11,39 ± 0,91	11,95 ± 1,18

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,025$; *** — $p < 0,01$; **** — $p < 0,002$ по сравнению с группой хирургического лечения.

пии в предоперационном периоде у больных РЖ приводит не только к сохранению запасов изучаемых витаминов-антиоксидантов, но и увеличению содержания витамина А на 14,12 % ($p > 0,05$), а витамина Е — на 46,69 % ($p < 0,01$).

Применение антиоксидантного комплекса АК у больных РЖ предотвращает развитие гиповитаминозного состояния, вызываемого проведением лучевой терапии в предоперационном периоде и оперативным вмешательством.

Использование у радикально оперированных больных РЖ после операции препарата АК дважды в неделю позволило не только сохранить исходный уровень витаминов А и Е, но и постепенно увеличить его в динамике лечения. Так, по сравнению с исходными данными, уровень витамина Е увеличился через 3 и 6 месяцев после операции на 17,6 и 22,18 % соответственно. Через 12 месяцев достоверно увеличился уровень витамина Е.

Важнейшим антиоксидантом митохондриальных мембран является убихинон. Определяемый в сыворотке крови, он имеет тканевое происхождение и поэтому увеличение его содержания в крови указывает на деструкцию тканей. По нашим данным, хирургическое лечение приводит к достоверному повышению содержания убихинона в сыворотке крови больных РЖ на всем протяжении послеоперационного периода. В течение последующих 18 месяцев наблюдения он не достигает исходного значения.

Несмотря на применение интенсивных режимов лучевой терапии, проводимых под защитой организма АК, уровень убихинона в послеоперационном периоде и в течение 2 последующих лет наблюдения за больными остается стабильным.

Таким образом, операционный стресс протекает на фоне дефицита витаминов А и Е, сохраняющегося не только в раннем послеоперационном периоде, но и в течение последующих 12 месяцев наблюдения за больными. Антиоксидантная терапия комплексом АК позволяет ослабить негативное влияние интенсивных режимов лучевой терапии, операционной травмы на организм больных РЖ, препятствуя развитию гиповитаминозов А и Е.

Недостаточную обеспеченность организма больных РЖ витаминами антиоксидантного действия следует считать основной причиной интенсификации процессов ПОЛ в крови. Так, перед выпиской из стационара содержание МДА в крови радикально оперированных больных остается увеличенным в 1,62 раза по сравнению с исходным. Однако негативные последствия системного воздействия опухоли на организм больного, операционного стресса сохранялись в течение последующих 12 месяцев наблюдения (табл. 2).

Применение антиоксидантного комплекса АК в схеме комбинированного лечения больных РЖ нивелирует отрицательное влияние на интенсификацию процессов ПОЛ операционной травмы и предоперационной интенсивной лучевой терапии. Мощность антиокислительной активности АК достаточна для

защиты организма таких больных от инициируемых лучевой терапией процессов свободнорадикального окисления. При этом в крови больных, получавших комбинированное лечение, ни в одном из указанных сроков обследования не зарегистрировано увеличение содержания МДА по сравнению с исходным, что доказывает выраженное радиозащитное действие АК в организме больных РЖ. Адьювантная антиоксидантная терапия комплексом АК способствует достоверному снижению уровня МДА в течение последующих 18 месяцев после выписки больных из стационара.

Полученные результаты подтверждаются исследованиями содержания в крови больных диеновых конъюгатов.

Таким образом, хирургическое вмешательство, проводимое у больных РЖ, приводит к уменьшению содержания витаминов А, Е и убихинона в крови, а также увеличению уровня продуктов ПОЛ — МДА, ДК. Изменения эти сохраняются не только в послеоперационном периоде, но и в последующие сроки наблюдения за ними. Указанные метаболические изменения отрицательно воздействуют на противоопухолевую резистентность организма и отдаленные результаты хирургического лечения.

Антиоксидантная терапия комплексом АК в схеме комбинированного лечения с применением интенсивных режимов лучевой терапии в предоперационном периоде позволяет значительно увеличить содержание в крови больных витаминов А и Е, стабилизировать уровень убихинона, уменьшает содержание продуктов ПОЛ и, тем самым, оказывает благоприятное воздействие на течение послеоперационного периода.

Литература

1. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями: Рук-во для врачей. /Под ред. В.И. Чиссова. — М.: Медицина. — 1989. — 560 с.
2. Gunderson L.L., Sosin H. //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. — 1982. — Vol. 8, № 1. — P. 1–11.
3. Киселева Е.С., Дарьялова С.Л. //Мед. радиол. — 1988. — № 2. — С. 10–15.
4. Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Дарьялова С.Л. и др. Комбинированное лечение резектабельного рака желудка с использованием предоперационной лучевой терапии по схеме динамического фракционирования дозы и депонированных цитостатиков в микросферах // Проблемы современной онкологии. — Ростов нД, 1995. — Т. 2. — С. 480–482.
5. Gunderson L., Martenson J. Gastrointestinal tract radiation tolerance. Radiation tolerance of normal tissues //23 annual San Francisco Cancer Symp. — 1989. — P. 277–298.
6. Libshitz H.I. Effects of treatment on normal tissues //Abstr. 10-th Europ. Congr. Of Radiol. — ECR-97, Vienna, Austria, March 2–7, 1997. — Amsterdam, 1997. — С. 559.
7. Суколинский В.Н. //Вопр. онкол. — 1990. — № 2. — С. 138–144.
8. Гончаренко М.С., Латинова А.М. //Лаб. дело. — 1985. — № 1. — С. 60–61.
9. Taylor S. //Lipids. — 1976. — Vol. 11, №7. — P. 530–538.
10. Вайнштейн С.Г., Звершаковский Ф.А. //Вопр. онкол. — 1984. — №10. — С. 39–41.
11. Яльченко Н.А., Латутин В.Д. //Лікар. справа. — 1997. — № 3. — С. 72–76.