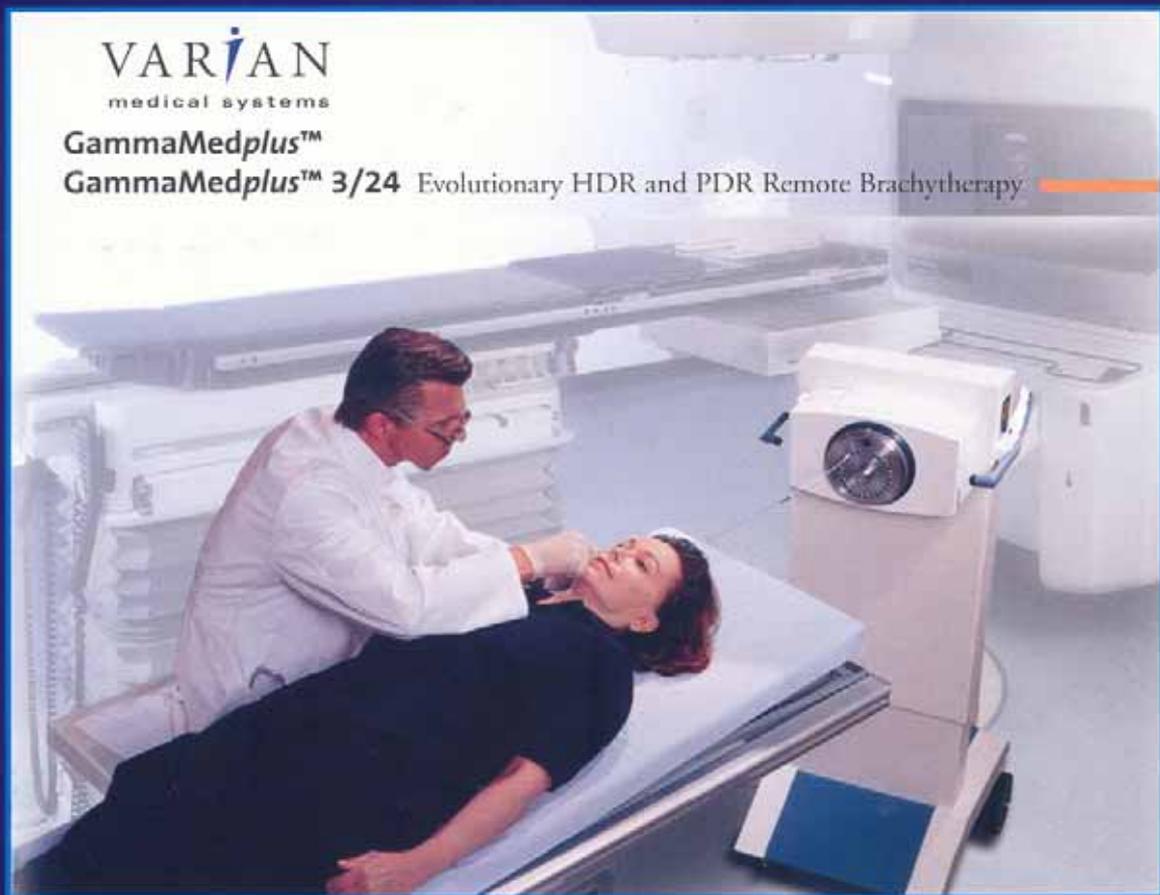


ISSN 0167-8155  
UKR.RADIOL.Z

# УРЖ *Український Радіологічний Журнал*

Щоквартальне науково-практичне видання



3|2005



## ДОЗИМЕТРИЧНЕ ОБЛАДНАННЯ ФІРМИ PTW-FREIBURG (Німеччина)



### Багатоканалний дозиметр PTW-MULTIDOS

Може використовуватись:

- як двоканальний дозиметр з іонізаційними камерами для абсолютної та відносної дозиметрії;
- як багатоканалний дозиметр напівпровідниковими детекторами для абсолютної дозиметрії та індивідуальної дозиметрії пацієнтів під час сеансів опромінення всього тіла та контактної променевої терапії;
- для експрес-контролю стабільності пучків лінійних прискорювачів електронів разом із детекторною матрицею QC 6 з 6 іонізаційними камерами;
- для аналізу динамічних полів лінійних прискорювачів електронів разом з лінійкою з 48 іонізаційними камерами LA 48 (див. малюнок)

### Дозкалібратор PTW- CURIEMENTOR 3

Призначений для визначення активності радіонуклідів у розчинах, які застосовуються у медичній діагностиці та терапії. Дозкалібратор застосовується для вимірювання активності радіонуклідів у розчинах, що знаходяться у стандартних скляних кюветах або в ампулах, шприцах та пікнометрах. Дозкалібратор може бути використаний як компаратор для відносних вимірювань активності однотипних випромінювачів, що містять гамма-випромінюючі нукліди. Діапазон вимірювання активності радіонуклідів у розчинах складає від 0,1 МБк до 4,4 ТБк. Завдяки надвисокій чутливості, дозкалібратор застосовується для вимірювання активності імплантантів та випромінювачів для інтраваскулярної брахітерапії. Свинцевий поглинач дозволяє виявити внесок випромінювання Mo-99 у Tc-99m.



### Вимірювач добутку дози на площу для діагностичної радіології PTW-DIAMENTOR

Визначає добуток повітряної керми та площі в одиницях  $\text{cGy} \cdot \text{cm}^2$  під час радіографії та флюороскопії у відповідності з міжнародними рекомендаціями ICRP 16, за допомогою плоскої прозорої іонізаційної камери, яка кріпиться до діафрагми світлового пучка рентгенівської трубки і не впливає на звичайну експлуатацію рентгенівського обладнання.

Додаткова інформація за адресою в Україні:

01023, м. Київ-23, вул. Шота Руставелі, 25, а/с 109  
 Тел./факс: +38 (044) 279-00-33, 280-08-11  
 E-mail: CPCE@LN.UA

АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**УРЖ** *Український  
Радіологічний  
Журнал*

**UJR** *Ukrainian Journal of Radiology*

ЩОКВАРТАЛЬНЕ НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ. ЗАСНОВАНО 1993 РОКУ

**Головний редактор** М.І. Пилипенко  
**Заступник головного редактора** Н.А. Мітряєва  
**Відповідальний секретар** О.К. Кононенко

**Редакційна рада**

<i>Україна</i>	<i>США</i>	<i>Росія</i>	<i>Білорусь</i>
О.Ф. Возіанов	О. Балтарович	А.В. Важенін	Й.В. Залуцький
Д.М. Гродзінський	А. Баранецький	М.І. Давидов	<i>Грузія</i>
М.П. Павловський	Л. Біланюк	В.М. Корсунський	Ф.І. Годуа
Л.Г. Розенфельд	Л. Волянський	Л.Д. Лінденбратен	<i>Казахстан</i>
А.М. Сердюк	П. Кепп	М.П. Фадєєв	Ж. Абдрахманов
Ю.П. Спіженко	А. Кесала	Є.Ц. Чойнзонов	<i>Литва</i>
В.Ф. Чехун	Л. Мостович	А.Ф. Циб	В.В. Мамонтовас
			<i>Туркестан</i>
			Г.М. Нуммаєв

**Редакційна колегія**

Р.Я. Абдуллаєв	В. Гуда ( <i>США</i> )	О.А. Міхановський	М.І. Спужак
Н.І. Афанасьєва	О.Н. Дорошенко	В. Онуфрій ( <i>США</i> )	О.М. Сухіна
Т.М. Бабкіна	В.Г. Книгавко	В.М. Рижик	В.Ю. Усов
В.Г. Бебешко	Г.В. Кулініч	В.О. Рогожин	М.І. Хворостенко
І.П. Вакулєнко	А.П. Лазар	Л.І. Симонова	С.О. Шалімов
Я.Е. Вікман	Є.М. Мамотюк	В.М. Славнов	О.М. Шкондін
М. Войтович ( <i>США</i> )	Р.П. Матюшко	П.П. Сорочан	Я.В. Шпарик
Л.О. Гайсенюк	Д.С. Мечев		

---

**ТОМ XIII, ВИПУСК 3**

---



ХАРКІВ

**3|2005**

**International Standard Serial Number 1027-3204**  
**(Ukr. radiol. z.)**

Адреса редакції: Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ,  
вул. Пушкінська, 82, м. Харків, 61024, Україна

**WEB-сервер: [www.imr.kharkov.ua](http://www.imr.kharkov.ua)**  
**E-mail: [imr@online.kharkiv.com](mailto:imr@online.kharkiv.com)**

Зав. редакцією *Надія Максимівна Волошина*  
Тел. (057) 704-10-62  
Відповідальний секретар *Олена Костянтинівна Кононенко*  
Тел. (057) 704-10-71  
Факс (057) 7000-500

Літературні редактори *Л.А. Доманська*  
*О.Б. Петрова*

**ISSN 1027-3204**

© Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ (2005)  
Засновник і видавець — *Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва*  
*Академії медичних наук України*

**Передплатний індекс 74512**

*Номер затверджено до видання 20.09.2005 р. рішенням Ученої ради*  
*Інституту медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ*

---

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ №1155 від 27.12.1994 р.  
Технічний редактор Ю.Г. Ігнатенко, коректори О.Ю. Щербак, О.І. Секішова.  
Підписано до друку 21.09.2005. Формат 40½60 1/2. Умов. друк. арк. 25.  
Видруковано в Інституті медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ.

---

**IV з'їзд Українського товариства  
терапевтичних радіологів  
та радіаційних онкологів**  
27–29 вересня 2005 р.,  
Алушта

**4th Ukrainian Congress  
of Therapeutic Radiologists  
and Radiooncologists**  
27–29 September 2005  
Alushta

Матеріали з'їзду  
Proceedings of the Congress

---

**Порядок роботи**  
**IV з'їзду Українського товариства терапевтичних радіологів**  
**та радіаційних онкологів**

(26–29 вересня 2005 р., Алушта)

**26 вересня 2005 р.**

**13<sup>00</sup>–22<sup>00</sup>**      **Заїзд та реєстрація учасників з'їзду**

**27 вересня 2005 р.**

**9<sup>00</sup>–11<sup>00</sup>**      **Реєстрація учасників з'їзду**

**11<sup>00</sup>–11<sup>20</sup>**      **Урочисте відкриття з'їзду**

**11<sup>30</sup>–13<sup>30</sup>**      **Пленарне засідання**

**13<sup>30</sup>–14<sup>30</sup>**      **Перерва**

**14<sup>30</sup>**              **Пленарне засідання (продовження)**

**18<sup>00</sup>**              **Товариська вечера**

**28 вересня 2005 р.**

**9<sup>00</sup>–13<sup>30</sup>**      **Засідання 1: «Епідеміологія злоякісних пухлин, організація онкологічної допомоги; технічне забезпечення променевої терапії»**

**13<sup>30</sup>–14<sup>30</sup>**      **Перерва**

**14<sup>30</sup>**              **Засідання 2: «Радіохемотерапія, радіомодифікація; нейроонкологія»**

**15<sup>30</sup>**              **Засідання проблемної комісії «Медична радіологія» МОЗ та АМН України**

**29 вересня 2005 р.**

**9<sup>00</sup>–13<sup>30</sup>**      **Засідання 3: «Ускладнення радіохемотерапії, супровідна терапія та реабілітація хворих»**

**13<sup>30</sup>–14<sup>30</sup>**      **Перерва**

**14<sup>30</sup>**              **Засідання 4: «Паліативна і симптоматична терапія онкозахворювань»**

**Звіт голови УТТРО**

**Вибори правління УТТРО**

**Прийняття резолюції з'їзду**

## Показчик авторів публікацій IV з'їзду УТТРО

- Абалмасов Е.И. 289  
Абрамова Л.П. 388, 398  
Аверкин Ю.И. 296  
Авраменко О.І. 347  
Андреев В.Г. 241, 243, 378  
Андрусенко О.П. 375, 376  
Аніщенко Л.В. 245  
Антонова Л.П. 357, 406, 408  
Артамонова Н.О. 246  
Артемова Н.А. 296  
Астап'єва О.М. 249  
Антонов С.М. 357  
Афанасьєва Н.І. 249, 252  
Бабанли Ш.Р. 254, 255  
Бабін В.Д. 320  
Бабкина Т.М. 255  
Балагур А.В. 343, 432  
Балуда М.В. 423  
Барановська Л.М. 303  
Барышев В.В. 241, 378  
Батулінський Є.В. 295  
Башеев В.Х. 262  
Баштан В.П. 256  
Белозер Н.В. 284  
Бердова Т.Л. 357, 358, 427  
Березнюк В.В. 316  
Бехтерева С.А. 374  
Білогурова Л.В. 388  
Бломквист Т.В. 273  
Богатырев В.Н. 319  
Бомбін А.В. 258  
Бондарук О.С. 303  
Бондар Г.В. 260, 261, 262, 264  
Бриндіков Л.М. 267, 274, 281, 295  
Брюзгин В.В. 372  
Бурнина Г.И. 374  
Бутаев А.В. 363  
Бутенко К.А. 284  
Бухтиярова Н.В. 271  
Буякова М.Е. 241, 378  
Быку Е.И. 397  
Ваганов Н.В. 268, 270  
Важенина Д.А. 271  
Важенин А.В. 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 315, 374, 425, 426  
Валевахіна Т.М. 335  
Васечко В.М. 267, 295  
Васильєва Т.А. 315, 374  
Васильєв Л.Я. 249, 252  
Вдовина С.Н. 241, 378  
Велев А.М. 274, 365  
Веремієнко Е.Ю. 374  
Вівчаренко Ю.К. 275  
Винник Ю.А. 277  
Височина І.Ф. 434, 435  
Володько Н.А. 318, 340  
Волощук В.Я. 318  
Волощук С.Я. 318  
Воробйова Л.І. 281  
Волошин Н.А. 363  
Втюрин Б.М. 345  
Габуния М. 396  
Гаврилук І.С. 254, 255  
Гагаркін Г.М. 429  
Гайовий К.В. 256  
Гайсенюк Л.О. 279  
Галахін К.О. 281, 377  
Галка Г.Д. 274, 281, 365  
Галямова Ю.В. 274  
Гамзин С.Ю. 357  
Герасимова Л.М. 349, 440  
Гертман В.З. 388, 410  
Гетьман Є.Є. 377  
Гичкин Ю.К. 289  
Гладков О.А. 269  
Гончар В.В. 427  
Гонца А.О. 282  
Горбенко В.М. 283, 284  
Гореліна Г.Л. 304  
Готько Є.С. 285  
Грибанова В.І. 299  
Грищенко Т.П. 385, 412  
Грушка Г.В. 249  
Гулидов І.А. 241, 345, 378  
Дамир Л.А. 357  
Дацун А.І. 275  
Демент'єв О.Й. 321  
Демченко В.Н. 355  
Дербуггов Д.Н. 345  
Джужа Д.О. 392  
Добровольський І.В. 380  
Доброхотова В.З. 322  
Дорофеева Н.А. 289  
Доценко Н.П. 303, 304  
Дробнер І.Г. 281  
Дудій П.Ф. 366, 369  
Дудниченко О.С. 284  
Дукач В.А. 353  
Думанський Ю.В. 260, 261, 289, 381  
Євчев Ф.Д. 290  
Єфимова Г.С. 292  
Ефтодиева Л.В. 432  
Ефтодий В.В. 343, 357, 397, 432  
Жаров А.В. 315  
Жиганова С.В. 324  
Живецька М.В. 310  
Жовмир В.К. 330, 397  
Жукова В.М. 303  
Журавльова В.А. 326  
Забобоніна Л.В. 402  
Завізіон М.Б. 427  
Зайцева Л.З. 391  
Закрижевська Т.В. 267, 380  
Закрижевський В.М. 267, 295  
Залуцкий И.В. 296  
Запасний С.В. 297  
Золотухін С.Е. 262, 326  
Зотов В.М. 299  
Исаев П.А. 345  
Ісаєв В.П. 433  
Іванкова В.С. 281, 300, 303, 304, 308  
Івчук В.П. 310  
Іщенко Р.В. 264  
Калван Л.Ф. 313  
Калван С.А. 313  
Кальбус І.О. 358  
Кандакова Е.Ю. 269, 272, 425, 426  
Карпушина Т.В. 381  
Квеладзе В.В. 315, 374  
Кисельов Ф.В. 394  
Кіхтенко І.М. 427  
Коваленко В.В. 375, 376  
Ковальов А.А. 377  
Ковальський О.В. 313  
Ковтуненко О.В. 316  
Колесник А.П. 361  
Коломацька В.В. 284  
Коломийчук А.П. 289  
Кондратюк О.П. 281  
Конькова Т.В. 313  
Копитін М.А. 289  
Корнус В.В. 277  
Котенко А.Е. 277  
Корчинський О.Г. 318  
Косенко А.Н. 289  
Костик О.В. 285  
Костінський І.Ю. 275  
Кравець А.І. 353  
Кравець О.А. 319  
Кравцова А.П. 256  
Кравцова В.Н. 289  
Кравчук С.Ю. 282, 320, 321  
Кривчанський І.М. 438  
Крижанівська А.Є. 275  
Кропотов М.А. 322  
Кротевіч М.С. 281  
Кругова І.М. 410  
Крушинський В.М. 347  
Кузнецова Л.Н. 260  
Кузнецова О.В. 408  
Кузьменко Я.В. 382  
Кузьміна Е.Г. 324  
Куква Н.Г. 326, 381, 382, 384  
Кулініч Г.В. 279  
Купрієнко Н.В. 381  
Курило Г.О. 304  
Курпешев О.К. 328  
Кучко С.В. 375, 376  
Кябуру С.В. 330  
Ладур А.І. 289  
Лазар Д.А. 331, 335

Примітка. Прізвища авторів з Росії, Білорусії та Молдови подані в написанні оригіналу

Ланько Л.Г. 279  
Левчик Л.С. 357  
Левчук Л.В. 391  
Лимар Л.О. 256, 343  
Лисак В.І. 297  
Ломницька М.І. 340  
Лукашенко В.М. 343  
Лыхенко В.Л. 343, 432  
Лянна О.Л. 429  
Мазур О.П. 427, 429  
Майборода К.Ю. 404  
Макарук І.М. 441  
Максимова Т.П. 441  
Марандюк А.С. 344  
Мардынський Ю.С. 243, 328, 345  
Марцинківська Н.В. 408  
Марченко В.Ю. 256  
Масіч О.В. 246  
Масько А.В. 362  
Матвеева В.О. 429  
Машевский А.А. 295  
Медведев В.С. 345  
Меньшикова Е.С. 270  
Мечев Д.С. 347, 392  
Мисик В.М. 275  
Михайличенко Л.А. 349  
Мизин В.І. 394  
Мірза О.Ю. 391  
Мітряєва Н.А. 388  
Міхановський О.А. 351, 410  
Моргунов А.А. 355  
Мороз В.А. 267, 365  
Мриглоцький М.М. 353  
Мужичук О.В. 252  
Надвикова Е.А. 269  
Назарко Ф.С. 438  
Назарчук С.А. 295  
Наний Л.А. 343, 432  
Насонова А.М. 385  
Немальцова О.А. 412  
Нестеренко А.В. 355  
Нечай О.П. 392  
Ніколаєва А.І. 343  
Ніколенко О.В. 281  
Нільсен Н.Т. 260, 261  
Новикова Н.В. 357  
Образцов І.Г. 357, 358  
Овчаренко О.П. 391  
Одарченко П.Я. 313, 391  
Олексій О.П. 254, 255  
Олійник Ю.Ю. 353  
Олійніченко Г.П. 347  
Оніцева Т.В. 441  
Опрышко В.В. 423  
Осауленко Є.І. 262  
Остап'як І.М. 275  
Павліченко Ю.В. 246  
Паламарчук І.Д. 361, 362  
Панкратов В.А. 241, 243, 378  
Панова І.Е. 271  
Пашенко С.Н. 363  
Пахолко Л.І. 320, 321, 439  
Пересунько О.П. 438, 439  
Пилат А.В. 271  
Пилипенко М.І. 235, 238  
Пилипюк М.В. 391  
Пичугин А.С. 269  
Пілішенко Н.Г. 304  
Платинский Л.В. 372  
Пличко В.І. 345  
Подлесных Н.І. 241  
Полунченко О.І. 380  
Полякова Н.І. 347  
Пономарьова А.В. 326, 384  
Понсе Прадо А. 262  
Попович В.В. 274, 365  
Попович В.І. 366, 369  
Потебня Г.П. 258  
Почерняєва В.Ф. 256  
Привалова Е.С. 374  
Протопопов А.О. 375, 376  
Процик В.С. 308, 377  
Пуляев А.І. 355  
Пунга Ж.В. 397  
Пушкар С.М. 388, 398  
Пшук Е.Я. 318  
Раджапова М.У. 345  
Рахманова Н.Д. 374  
Ревенкова С.І. 410  
Репецька І.М. 308  
Решетнікова Т.М. 357, 358  
Рижик В.М. 366, 369  
Ріяко В.М. 252  
Рожковська Г.М. 255  
Рожнов В.А. 241, 378  
Романов І.С. 322  
Романова Л.Р. 308  
Рудик І.М. 380  
Саргош А.В. 438, 439  
Свинаренко А.В. 385  
Свінцицький В.С. 281  
Семенова Л.Е. 271  
Семенюк Л.П. 380  
Семин Д.Ю. 345  
Семікоз Н.Г. 260, 261, 262, 264, 289, 381, 382, 384, 433  
Сенютович Р.В. 282, 320, 321  
Сергієнко Л.І. 326  
Седаков І.Є. 264  
Сімонова Л.І. 388, 398  
Сінельников І.В. 375, 376  
Скоморохова Т.В. 308  
Скрипник Л.Д. 351  
Скурту Е.В. 397  
Слободанюк О.В. 351  
Смирнов В.Б. 268  
Смирнов В.М. 264  
Соболевский В.А. 322  
Соколов В.М. 391  
Солдьянникова О.І. 392  
Соркін В.М. 394  
Софрони Д. 396  
Станислав А.І. 397  
Станислав В.Д. 397  
Старенький В.П. 292, 351, 398, 402  
Старіков В.І. 404  
Степанов С.С. 406  
Степула В.В. 406, 408  
Стоян В.Т. 406  
Суворова О.П. 274, 365  
Сукач Г.Г. 392  
Сухіна О.М. 385, 402, 410, 412  
Сухін В.С. 410  
Сычев В.І. 274  
Табола М.М. 267, 295  
Тараненко М.Л. 381, 382  
Тарасова О.М. 292, 388, 415  
Тащук В.І. 282  
Тимошенко О.М. 343  
Тимчук С.М. 316  
Ткаченко О.В. 384  
Ткачук Т.Є. 421  
Тлепшуков І.К. 423  
Тоцький І.М. 295  
Трапезникова А.А. 269, 272, 425  
Троїцька І.М. 281, 295  
Трунов Г.В. 404  
Тюєва Н.В. 406  
Тюменцева Ю.В. 262, 326, 384  
Удинцов Д.Б. 321  
Унгурян В.П. 321, 439  
Ушакова А.Е. 289  
Фатуев О.Э. 272  
Федорова Н.В. 269, 426  
Федченко Ю.Г. 440  
Фефелова В.П. 382, 384  
Фефелова І.І. 261, 326  
Філіппова С.М. 279  
Хворостенко М.І. 316, 427, 429  
Ходак А.С. 404  
Хруленко Л.Т. 281, 308  
Хруленко Т.В. 281  
Хэбэшеску К.Т. 432  
Цыб А.Ф. 423  
Чеботарьова Т.І. 335  
Чернат В. 396  
Черній В.І. 433  
Чешенко Д.В. 362  
Чибисов Л.П. 289, 434, 435  
Чорна В.І. 429  
Чорнобай А.В. 436  
Чумак Д.А. 438, 439  
Шабелянський В.Б. 376  
Шавладзе З.М. 391  
Шакун Н.Є. 299  
Шальков Ю.Л. 440  
Шапаренко М.О. 363  
Шарабура Т.М. 270, 273, 274  
Шевченко Г.М. 281, 304  
Шеметов Е.А. 269, 272  
Шепиль А.В. 434, 435  
Шкарбун Д.А. 433  
Шумило А.О. 381, 382  
Шустов І.Б. 402  
Шушко І.І. 320  
Щетиніна Т.А. 434, 435  
Яйцев С.В. 426  
Якимова Т.П. 388  
Яриніч В.І. 441

---

# Радіаційна онкологія: актуальний стан і майбутнє

Radiation oncology:  
present state and the future

М.І. Пилипенко

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

---

Онкологія як галузь наукової медицини складається із **експериментального** та **клінічного** розділів. У свою чергу, клінічна онкологія за методом лікування нині чітко диференціювалася на три субспеціальності: **хірургічна онкологія** (surgical oncology), **радіаційна онкологія** (radiation oncology) та **терапевтична онкологія** (medical oncology). Характерно, що в багатьох країнах світу (Канада, США, Японія, Ізраїль, Чехія, Франція, Нідерланди та інші) онкологічні центри не мають хірургічних відділень, а онкологічні відділення багатопрофільних шпиталів у своєму штаті мають тільки радіологів і хемотерапевтів. Хірургічне ж лікування онкологічних хворих забезпечується у відділеннях загальної хірургії. Така ситуація відноситься не тільки до організації надання практичної допомоги онкохворим, але й формування фахових об'єднань спеціалістів. У Європі створено два товариства — ESTRO (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) та ESMO (European Society for Medical Oncology), членами яких являються всі фахівці країн Євросоюзу (ЄС), які працюють у царині онкології. ESTRO і ESMO є авторитетними організаціями, вплив яких на формування рішень адміністративних регуляторних органів, на які покладені функції формування політики в системі організації медичної допомоги, беззастережний і беззаперечний. Аналогічна ситуація спостерігається також у Північній Америці (США, Канада), де фахівців-онко-

логів об'єднують ASTRO (American Society of Therapeutic Radiology and Oncology) та ASMO (American Society of Medical Oncology).

Найважливішим у формуванні стандартів надання допомоги онкологічним хворим у Європі є те, що будь-які рекомендації ESTRO та ESMO щодо місця нового методу в багатостадійному лікуванні таких хворих завжди взаємоузгоджені. Кожне товариство опікується проблемами, специфічними для свого субфаху, але загальноклінічні рішення приймає обов'язково в контексті єдиного процесу лікування та реабілітації хворого.

За даними ESTRO, в Європі у нинішній час від раку виліковується більше половини тих, хто захворів. Із них 49 % виліковують за допомогою хірургії як єдиного чи провідного методу, 40 % — радіотерапії, теж єдиної чи провідної в поєднанні з іншими, і 11 % — за допомогою хемотерапії.

Разом з тим у загальній вартості сучасного лікування онкологічного хворого витрати на ці методи в середньому становлять:

на хірургію — 35 %,

на радіотерапію — 20 % і

на медикаментозне лікування — 45 %.

При тому, що вартість обладнання для радіотерапії надто висока, низька собівартість радіотерапевтичного лікування окремого хворого пов'язана з тією обставиною, що кожний радіотерапевтичний комплекс використовується довгі роки для лікування тисяч хворих.

---

Успіх радіотерапії в лікуванні різних форм злоякісних захворювань нині варіює від майже 100 % для локалізованих раків шкіри до 0 % для мультиформної гліобластоми. Це пов'язано із співвідношенням радіочутливості клітин пухлини та оточуючих тканин. Невдачі в радіотерапії пухлин зумовлюються або високою толерантністю до опромінення пухлини, або надто високою радіочутливістю навколишніх тканин та органів.

Таким чином, залишаються актуальними дві головні клінічні проблеми радіаційної онкології:

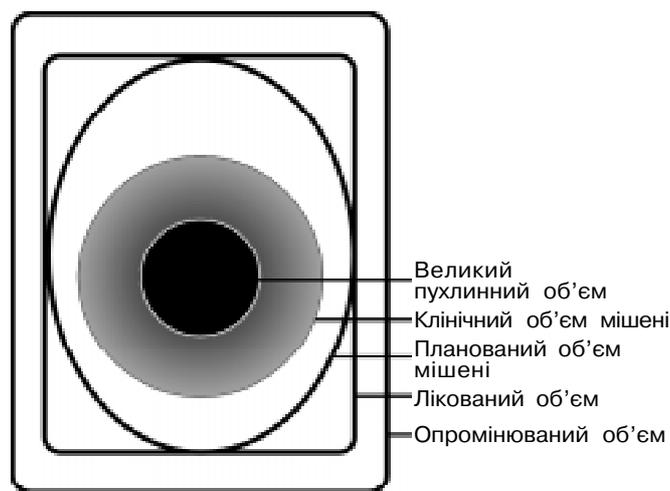
- підвищення **вірогідності резорбції пухлини (ВРП)** після радіотерапії та
- зменшення радіаційних ушкоджень.

Ці проблеми взаємопов'язані у своїй різнонаправленості.

Стратегічним шляхом до розв'язання зазначених проблем є **підвищення фізичної чи ефективної дози в об'ємі пухлини з одночасним зниженням обсягу і дози опромінення здорових тканин.**

Є різні аспекти забезпечення успіху на цьому стратегічному шляху, головні з яких:

1. точне визначення об'єму, конфігурації та локалізації мішені;
2. фізичні аспекти підведення дози до мішені;



Схематична ілюстрація різних об'ємів у радіотерапії

Scheme of different volumes of radiotherapy (description in the text)

3. визначення розподілу дози в об'ємі мішені;

4. формування струменя і прецизійності підведення дози до мішені та фіксація мішені протягом сеансу опромінення;

5. зміна реакції клітин пухлини та здорових тканин на опромінення (радіомодифікація та супровідна терапія).

У цьому переліку 1-й та 5-й пункти відносяться до компетенції лікарів (радіологів-діагностів та радіотерапевтів), а 2-й, 3-й та 4-й — медичних фізиків та технологів.

Точність визначення об'єму, конфігурації та локалізації мішені забезпечує можливість зменшення обсягу опромінюваних здорових тканин, і як результат — зменшення вірогідності радіаційних ушкоджень. Опосередковано з цим аспектом пов'язана можливість збільшення фізичної дози в мішені за умови утримання незмінного рівня радіаційних реакцій організму.

Цілком зрозуміло, що дана задача перш за все стосується точності діагностики за допомогою зображальних методів, тобто відноситься до рутинної діяльності радіологів-діагностів. Але в ній є аспекти, специфічні для радіаційної онкології.

У 1993 р. Міжнародна комісія з радіаційних одиниць і вимірювань (МКРО) опублікувала документ, названий «Звіт-50», щодо специфікації об'ємів мішені й доз опромінювання. На схемі (рисунок) наведені співвідношення між різними видами об'ємів пухлинного процесу, пропонованими для клінічного вжитку «Звітом-50».

Торкнемося лише двох із п'яти названих об'ємів.

**Великий пухлинний об'єм (ВПО)** — це об'єм злоякісного ураження, що пальпується чи виявляється будь-яким методом візуалізації. Він включає первинну пухлину, метастатичну лімфоаденопатію та інші метастази. Фактично ВПО відповідає тій частині злоякісного росту,

де густина пухлинних клітин найбільша. Конфігурація, розмір і локалізація ВПО визначаються за допомогою різних методів — клінічних (огляд, пальпація, ендоскопія) чи зображальних (рентгенівський, КТ, МРТ, УЗД, радіонуклідний тощо). Фактично ВПО — це характеристики для складання TNM-класифікації пухлинного захворювання.

Існує щонайменше 3 міркування щодо ідентифікації ВПО:

1. це необхідно для стадіювання процесу;
2. до нього всього має бути підведена адекватна для радикальності лікування доза для одержання локального контролю пухлини;
3. початковий ВПО та його кількісно оцінені зміни протягом лікування можуть бути записані й використані для оцінки ранньої відповіді; і з цього приймається рішення — чи продовжити лікування, чи модифікувати.

**Клінічний об'єм мішені (КОМ)** — це об'єм тканин, що вміщує ВПО та субклінічні мікроскопічні злоякісні ураження, які можуть бути видалені опромінюванням. Цей об'єм має адекватно лікуватися до повного одужання хворого.

Детальний виклад документа МКРО «Звіт-50» було наведено в нашій публікації раніше (УРЖ, 2000. Т. VIII, вип. 4, с. 397–401).

Радіомодифікація радіаційної чутливості клітин пухлини — це фактично проблема підвищення ефективної дози за незмінної фізичної (поглинутої). Цей напрямок підвищення ефективності РТ-лікування пухлин особливо інтенсивно використовується останнього часу.

Щодо фізичних та технологічних аспектів радіаційної онкології слід назвати най-

значніші досягнення в цій царині останніх 50-ти років:

1. використання портальних знімків;
2. симулятори;
3. дистанційні гамма-апарати  $^{60}\text{Co}$ ;
4. лінійні прискорювачі;
5. апарати для брахітерапії ( $^{60}\text{Co}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ );
6. стереотаксична радіохірургія («гамма-ніж»);
7. протонна терапія (адронотерапія);
8. комп'ютерне планування радіотерапії;
9. інтерстиційна стереотаксична радіотерапія;
10. модульована за інтенсивністю та формою струменя дистанційна радіотерапія (IMRT);
11. дистанційна радіотерапія з візуальним супроводом (IGRT).

Значною мірою саме цим досягненням у технології радіотерапія зобов'язана тому, що вона стала відігравати таку значну роль у виліковуваності онкологічних хворих.

Найбільші надії в подальшому зростанні ефективності радіаційного лікування пов'язуються з розширенням застосування протонної радіотерапії (ПРТ). Особливо перспективною ПРТ виглядає для лікування пухлин у дітей, голови та шиї, центральної нервової системи, мезенхімальних пухлин м'яких тканин і кісток, меланом різної локалізації та інших, там, де нині традиційна фотонна радіотерапія залишається малоефективною.

Найбільшого успіху у використанні ПРТ досягла Японія, де наприкінці 2004 р. діяло 6 медичних комплексів іонної та протонної терапії.

На разі у світі створено загалом більше 200 центрів протонної та адронної РТ.

# Основи планування інфраструктури радіаційної онкології в Україні

## Basis for planning of radiation oncology infrastructure in Ukraine

М.І. Пилипенко

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

Таблиця 1

Інфраструктура РТ у Нідерландах  
(B. Slotman, J. Leer, 2003)

Показник	2000	2005
Населення > 45 років, млн	15,717	16,002
%	38	40
Кількість онкохворих, тис.	59,4	63,1
на 1 млн, тис.	3,78	3,94
Лікованих РТ, тис.	35,7	38,0
% від усіх	60,1	60,2
РТ-процедур, тис.	606,9	646,0
на 1 хворого	17,0	17,0
Прискорювачів	71	76
Нових хворих на 1 прискор	502,8	500,0
Радіаційних онкологів	138	146
Фізиків	55	58
Технологів	625	665
Апаратів / 1 млн населення	4,52	4,75
На 1 апарат / тис. населення	221,4	210,6

Оскільки онкологічна захворюваність зростає в усіх країнах ЄС, а радіотерапія (РТ) посідає провідне місце в лікуванні онкохворих, плануванню технічного забезпечення РТ у цих країнах приділяється прискіплива увага. Це пов'язане також з тією важливою обставиною, що обладнання для РТ, на відміну, наприклад, від хемопрепаратів, є пристроями «колективного і багаторічного вжитку» і не може бути придбаним для окремого захворілого. Крім того, при відносній низькій вартості РТ-лікування окремої особи одноразові витрати на РТ-комплекс значні. Все це спонукає медичні адміністрації країн ЄС регулярно проводити дослідження стану інфраструктури радіотерапії і складати прогнозні звіти для своєчасного придбання додаткових апаратів та заміни застарілих.

У Нідерландах такі дослідження проводять 1 раз на десять років. Звіти про них були опубліковані в 1974, 1984, 1993 та 2003 роках.

У табл. 1 наведені дані, опубліковані в 2003 р., щодо інфраструктури РТ у цій країні станом на 2000 р. та прогноз її розвитку до 2005 р.

Як видно з цих даних, РТ застосовується приблизно в 60 % онкологічних хворих. В середньому на 1 хворого припадає 17 процедур, тобто РТ проводиться головним чином за схемою крупного фракціонування. В оснащенні РТ-центрів у Нідерландах використовуються виключно лінійні прискорювачі.

Слід зауважити, що у звітах аналіз стану РТ проводиться виключно за мегавольтними дистанційними апаратами, а брахітерапевтичні та ікс-терапевтичні — розглядаються як додаткове обладнання.

Навантаження на 1 прискорювач становить в середньому 500 нових хворих на рік. Кількість апаратів для забезпечення РТ всіх онкохворих розраховується на 1 млн населення і

вважається оптимальною за наявності приблизно 4,75 апарата на 1 млн.

В 1999 р. у Франції за завданням МОЗ була створена міждисциплінарна комісія з радіоонкологів, терапевтичного онколога, хірурга, медичних фізиків та спеціалістів з організації охорони здоров'я, завданням якої була розробка плану розвитку РТ на період 2000–2005 рр.

Для аналізу були розглянуті дані (табл. 2) по 179 шпиталях із 185, які мають відділення променевої терапії; 6 шпиталів виключено з аналізу, позаяк 2 з них були закриті, ще 2 — збудовано, але не відкрито, 1 — військовий шпиталь та 1 — центр протонної терапії. Центрів РТ на 1 млн населення — 3,36 (в Україні — 1,32). Всього у 179 центрах діють 270 лінійних прискорювачів та 87 сучасних телегамма-апаратів (разом — 357). На 1 млн населення Франції припадає 6,08 мегавольтних апаратів (в Нідерландах — 4,52, в Україні — 1,79)

Важливо зауважити, що і в Нідерландах, і у Франції за такої значної кількості РТ-апа-

ратів як важлива обговорюється проблема існування так званого «часу очікування» (waiting time), тобто існування черги для хворих для отримання РТ.

Серед 179 взятих до обстеження шпиталів дещо більше половини (54 %) — це приватні клініки, які фінансуються не з державного загального фінансування системи охорони здоров'я.

В табл. 3 наведено розподіл центрів за кількістю встановлених у них мегавольтних апаратів та загальний час, який апарати перебувають у експлуатації. Вважається за граничний термін експлуатації лінійного прискорювача 20 років.

У табл. 4 наведені дані щодо забезпечення РТ-центрів Франції додатковим до мегавольтних апаратів обладнанням.

Завантаженість радіотерапевтичних апаратів у різних регіонах Франції варіює від 248 хворих на рік (Корсика) до 534 у Па-де-Кале (Північ) та 604 у Провансі (Південь). А в середньому по Франції протягом року на 1 апараті лікується 446 хворих. Серед спеціальних методів ПТ використовують: загальне опромінення тіла, загальне опромінення шкіри електронами, стереотаксичну РТ голови, РТ під загальною анестезією та інтраопераційну РТ.

Так звана Французька Біла Книга, рекомендації якої кладуть в основу акредитації лікувальних закладів будь-якого типу та форми власності, вміщує серед інших також вимоги (рекомендації) щодо мінімального оснащення центрів РТ. Як критерії обов'язково використовуються типи планувальних систем, наявність систем управління даними, in vivo дозиметрії та стимуляторів (табл. 5).

Щодо рекомендацій відносно основного персоналу РТ-центрів (табл. 6), то вони дещо відрізняються від загальноєвропейських у бік

Таблиця 3

Кількість апаратів у центрах РТ Франції

62 центри	по 1
78 центрів	по 2
25 центрів	по 3
14 центрів	по 4
Кобальтові апарати — 25 %	
48 %	> 15 років
43 %	6–15 років
Прискорювачі — 75 %	
7 %	> 15 років
57 %	6–15 років
36 %	< 6 років
Чим більше апаратів у центрі, тим менше серед них кобальтових	

Таблиця 4

Інше обладнання у центрах РТ Франції

Обладнання	Кількість апаратів у центрі			
	1	2	3	>4
Симулятори (%)	85,5	98,7	100	100
Планувальні системи (%)	92,0	97,4	100	100
Імобілізаційні системи (%)	83,9	91	100	100
Багатостулкові коліматори (%)	6,5	20,5	48,0	64,3
Індивідуальні блоки (%)	88,7	97,4	100	100
Контроль рентгенографії (%)	98,4	100	100	100
Контрольні пристрої (%)	22,6	47,4	72,0	78,6

Таблиця 5

Рекомендації Французької Білої Книги щодо мінімального оснащення РТ-центрів

Тип оснащення	Рівень технічного оснащення		
	Простий	Інтелектуал	Висока технологія
Показання	Метастази	Спеціальні методики	Загальне опромінювання тіла
	Місцево-поширена пухлина	Ад'ювантна ПТ	Загальне опромінювання шкіри
			Радіохірургія
			Опромінювання педіатричне
Анатомічні дані	Звичайні	Т, МРТ	
Симулятори	Так	Так	
Дозиметрія	2В	3В	
In vivo дозиметрія	—	Так	Так
Системи управління даними	—	Так	Так

Таблиця 2

Забезпечення радіоонкології у центрах РТ Франції

Центрів	179
Кількість центрів на 1 млн населення	3,36
Лінійних прискорювачів	270
Телекобальтових апаратів	87
Разом мегавольтних апаратів	357
Кількість апаратів на 1 млн населення	6,08
Населення Франції, млн чол.	60,2

Таблиця 6

Рекомендації Французької Білої Книги  
щодо персоналу

Персонал центрів	Апаратів/центр		
	1	2	3
Радіаційних онкологів (пацієнтів/рік)	1/200–350	1/150–350	1/150–250
Фізиків	1/400–600		
Технологів	2/апарат		

більшої «аскетичності», тобто більшої напруженості в роботі персоналу: 350 нових пацієнтів на рік на 1 радіаційного онколога — це велике навантаження, яке може бути скомпенсованим лише високим вишколом технологів, на яких перекладаються всі повсякденні рутинні питання опікування хворим за РТ.

Реальна забезпеченість фахівцями РТ-центрів Франції представлена в табл. 7.

Таблиця 7

Персонал центрів РТ Франції

Персонал центрів	Апаратів/центр			
	1	2	3	і 4
Радіаційних онкологів	2 (1–4)	3 (1–8)	5 (2–13)	8 (6–20)
Фізиків	1 (0–2)	1 (1–3)	2 (1–4)	2 (1–4)
Технологів	4 (1–9)	7 (2–16)	14 (4–18)	17 (12–37)

В Україні нині функціонує 65 відділень РТ (обласні та міські ОД, обласні та міські багатопрофільні лікарні).

У цих шпиталях на оснащенні перебувають 88 мегавольтних апаратів (з них 2 лінійних прискорювачі та 1 бетатрон), 48 апаратів для брахітерапії ( $^{60}\text{Co}$  та  $^{137}\text{Cs}$ ) та 66 ікс-променевих апаратів (табл. 8).

Таблиця 8

Забезпечення РТ в Україні (2005)

Кількість центрів РТ	65
Мегавольтних апаратів	88/2
Брахітерапевтичних апаратів	48
ікс-терапевтичних	66

За нормативами Франції та Нідерландів, оптимальним для забезпечення РТ-лікування онкохворих в Україні треба було б мати 234–299 мегавольтних апаратів.

Більш реальним для України методом розрахунку необхідної кількості апаратів є використання актуальної онкологічної захворюваності населення з використанням коефіцієнтів застосування РТ за тієї чи іншої онкологі-

Таблиця 9

Показники захворюваності в Україні  
та забезпечення РТ

Пухлина	Кількість		Метод РТ	Коеф.	Кількість апаратів
	1997	2002			
Грудна залоза	14691	15414	МВ, Е, БТ	1,0	31 МВ 3 БТ
Бронхи, легені	22939	20505	МВ, БТ	1,0	44 МВ 2 БТ
Шкіра (раки)	19809	18840	П, Е	1,0	38 П
Шлунок	15360	14015	МВ	0,1	3 МВ
Тіло матки	6080	6427	МВ, БТ	1,0	13 МВ 7 БТ
Шийка матки	4930	5035	МВ, БТ	1,0	10 МВ 10 БТ
Передміурова залоза	4067	5225	МВ, БТ	0,8	8 МВ 2 БТ
Яєчники	4398	4144	МВ	0,5	4,5 МВ
Пряма кишка	7575	8685	МВ, БТ	1,0	11 МВ 5 БТ
Лімфо-і кровотворення	7577	7651	МВ	0,7	11 МВ
Сечовий міхур	4486	4886	МВ, БТ	1,5	10 МВ 4 БТ
Ротова порожнина	4479	4516	МВ, БТ	1,5	10 МВ 4 БТ
Гортань	3022	2823	МВ	0,7	5 МВ
Губа	2403	1665	П	1,0	5 П
Стравохід	2162	1931	МВ, БТ	1,5	4 МВ 3 БТ
Щитоподібна залоза	1921	2146	МВ	0,25	1 МВ
Головний мозок	–	2194	МВ	1	9 МВ
Нирка	–	4266	МВ	1	8 МВ

чної патології (табл. 9). За пропонованою нами методикою для системи охорони здоров'я України необхідно мати 154 мегавольтних сучасних апарати, з яких 20 — лінійні прискорювачі. Додатково необхідно 48 сучасних брахітерапевтичних апаратів та 41 — ікс-терапевтичний (табл. 10).

Таблиця 10

Теоретична потреба в РТ-апаратах  
для Українських центрів

Усього апаратів	243
ікс-терапевтичних	41
Брахітерапевтичних	48
Телегамматерапевтичних	134
Прискорювачів	20

Цілком зрозуміло, що такий парк радіотерапевтичних випромінювачів має бути оснащений симуляторами, планувальними системами, системами позиціонування та фіксації хворих, дозиметричними фантомами тощо.

В.Г. Андреев, С.Н. Вдовина, И.А. Гулидов,  
В.А. Панкратов, В.А. Рожнов,  
В.В. Барышев, М.Е. Буякова,  
Н.И. Подлесных

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

**Применение средств  
радиомодификации и различных  
режимов фракционирования дозы  
предоперационной лучевой терапии  
при комбинированном лечении  
злокачественных новообразований  
слизистой полости носа  
и околоносовых пазух**

**The use of radiomodification and various  
fractionation modes in multimodality  
treatment for tumors of the nasal mucosa  
and paranasal sinuses**

Злокачественные опухоли полости носа (ПН) и околоносовых пазух (ОНП) составляют до 3 % в общей структуре заболеваемости населения такими новообразованиями и до 20 % в структуре онкопатологии верхних дыхательных путей [1–4]. В последнее время отмечается рост заболеваемости опухолями этой локализации, поскольку данный показатель возрос с 1991 по 2000 г. с 0,55 до 0,64 на 10 000 населения (+13,31 %) [5]. Среди впервые заболевших у подавляющего числа (75–95 %) диагностируются местнораспространенные формы заболевания (Т3, Т4), и только в 5–25 % — ограниченные опухолевые поражения (Т1, Т2) [2,4,6,7].

Сложность терапии больных с данной патологией обусловлена рядом причин и, прежде всего, особенностью анатомического строения, близостью жизненно важных органов (глазницы, полости черепа, ротовой полости), запущенностью опухолевого процесса, послеоперационными функциональными и косметическими дефектами [7]. Положительные результаты наиболее эффективного комбинированного метода лечения новообразований ПН и ОНП не превышают 50 % [1, 7] и не могут считаться удовлетворительными. Разработка новых методов лечения опухолей данной локализации носит единичный характер.

Целью нашего исследования явилось повышение эффективности лечения больных злокачественными новообразованиями ПН и ОНП за счет разработки новых и усовершенствования существующих методов комбинированной терапии путем изменения режимов фракционирования дозы предоперационного облучения и применения различных средств радиомодификации.

Проанализированы результаты комбинированного лечения 215 пациентов со злокачественными опухолями ПН и ОНП. Из них у 144 (67 %) больных диагностирован рак различной степени дифференциации, у 71 (33 %) — опухоли другого гистологичес-

кого строения. Клинически определяемые метастазы в регионарные лимфатические узлы шеи выявлены у 19 (8,8 %) пациентов. Исходной локализацией злокачественных новообразований чаще всего была ПН — 85 (39,5 %), а второй по частоте поражения — группа с локализацией опухоли в верхнечелюстной пазухе — 83 (38,6 %). Реже опухоль поражала альвеолярный отросток верхней челюсти и твердое небо — 27 (12,6 %) случаев. У 20 (9,3 %) пациентов опухоль проросла в орбиту. Все больные на I этапе лечения получали предоперационный курс лучевой терапии (ЛТ) с различными режимами фракционирования дозы, величина которой составляла от 32 до 40 Гр. На II этапе лечения, после двухнедельного перерыва, выполнялось хирургическое вмешательство. Были сформированы 6 групп в зависимости от вида фракционирования. Первая группа больных (n = 57) получала ЛТ в традиционном режиме фракционирования дозы по 2 Гр 5 раз в неделю до СОД 30–40 Гр. Во 2-й группе (n = 66) применялся условно-динамический режим фракционирования, когда ЛТ начинали крупными фракциями по 5 Гр 2 раза в неделю до СОД 20 Гр, затем по 2 Гр ежедневно до СОД 32 Гр. Больным 3-й группы (n = 14) подведено облучение методом «динамического» фракционирования с переменным возрастанием суточной дозы (4,4, 5 и 7 Гр) до СОД — 38–41 Гр. В 4-й группе (n = 10) облучение проводилось методом суперфракционирования путем дробления дневной дозы по 1+1 Гр ежедневно с интервалом между фракциями 4–5 ч. 5 раз в неделю до СОД 30–40 Гр. Пациенты, получавшие предоперационную гамма-нейтронную ЛТ, составили 5-ю группу (n = 6). Нейтронная терапия проводилась на I этапе в сочетании с гамма-терапией в течение 2–3 недель по 2 фракции быстрых нейтронов в неделю. Между фракциями нейтронов проводилась гамма-терапия по 2 Гр до СОД, эквивалентной 32–40 Гр (ОБЭ = 4). Пациентам 6-й группы (n = 51) предоперационное облучение выполняли методом «концентрированного» фракционирования по 5 Гр 2 раза в неделю до СОД 20 Гр. В день последнего облучения или на следующий день производилось неотсроченное хирургическое вмешательство. Объемы операций и методики ЛТ представлены в таблице.

Для усиления радиочувствительности опухоли 60 больным одновременно с началом ЛТ провели системную полихимиотерапию (ПХТ) в сочетании с омагничиванием опухоли постоянным магнитным полем. Восьмидневный курс системной ПХТ проводили по схеме: винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, дисплатин 30 мг/м<sup>2</sup> 2-й, 3-й, 4-й дни, блеомицетин 15 мг/м<sup>2</sup> 5-й, 6-й дни, циклофосфан 400 мг/м<sup>2</sup> 7-й, 8-й дни. Магнитотерапия осуществлялась с помощью специального аппарата «Горло», имеющего напряженность магнитного поля 700 мТл, в течение 30 минут 1 раз в день перед каждой фракцией облучения. Взвесь метронидазола на сахарном сиропе получали 43 больных за 2,5–3 часа перед началом пер-

Режим фракционирования	Количество больных	Удаление опухоли полости носа	Полное удаление верхней челюсти	Удаление верхней челюсти с экзентерацией орбиты	Частичная резекция верхней челюсти	ФФИКС
Традиционный	57	25	24	4	4	5
Условно-динамический	66	21	30	5	10	3
Динамический	25	9	8	6	2	3
Суперфракционирование	10	3	4	1	2	1
Нейтронотерапия	6	2	4	—	—	—
Концентрированный	51	25	13	4	9	1
Всего	215 (100%)	85 (39,5 %)	83 (38,6 %)	20(9,3 %)	27 (12,6 %)	13 (6 %)

вых 4 укрупненных фракций облучения, из расчета 100–150 мг/кг веса больного. Семи больным перед началом первых 4 фракций облучения осуществляли локальное нагревание опухоли с использованием СВЧ- или УВЧ-поля в течение 40–60 минут до температуры 40–42 °С.

В течение 5 лет наблюдения наиболее высокие результаты получены во 2-й, 3-й и 6-й группах. При проведении предоперационной ЛТ в режиме «условно-динамического» фракционирования (2-я группа) безрецидивная выживаемость составила 60,6, а общая — 78,8 %. При опухолевом поражении Т3 без рецидивов в течение 5 лет живы 71,4 % больных, у 4 развился рецидив; общая пятилетняя выживаемость равнялась 78,6 %. При распространенности опухоли Т4 показатели безрецидивной и общей выживаемости составили 56,7 и 76,7 % соответственно. В 3-й группе пациентов безрецидивная выживаемость равнялась 60,0, а общая — 72,0 %. При опухолевом поражении Т3 — 75,0 и — 87,5 % соответственно. Безрецидивная выживаемость при проведении предоперационного концентрированного облучения (4-я группа) составила 70,6, общая — 82,3 %. Лишь у 29 % пациентов в срок до 2 лет после проведенного лечения диагностированы рецидивы первичного опухолевого поражения. При опухолевом поражении Т3 без рецидивов живы 64,2 % больных. При этом общая пятилетняя выживаемость определена в 71 % случаев. При распространенности опухоли Т4 показатели безрецидивной и общей выживаемости составили 70 и 80 % соответственно. Более низкие показатели наблюдались в 1-й группе больных, где безрецидивная выживаемость равняется 54,4, а общая — 68,4 %. В 4-й и 5-й группах показатели выживаемости оказались одинаковыми и составили соответственно 50,0 и 60,0 %.

Применение химиотерапии в сочетании с магнитотерапией наиболее эффективно при распространенности опухолевого процесса Т3, при этом безрецидивная выживаемость составила 71, а общая 85 %. Достаточно высокие результаты получены и при Т4 — 65,5 и 76,0 % соответственно, а также при злокачественных новообразованиях другого гистологического генеза (64,7 и 88,2 % соответственно). Всего в данной группе живы без рецидивов и мета-

стазов 40 больных (66,6 ± 6,1 %); после лечения рецидивов и метастазов — 48 (80,0 ± 5,2 %). Применение метронидазола наиболее эффективно при распространенности опухолевого процесса Т3 и Т4, а также при злокачественных опухолях другого гистологического генеза, где безрецидивная выживаемость равняется 53–54 %, а общая — 61, 54 и 82 % соответственно. Всего в данной группе живы без рецидивов и метастазов 23 (53,5 ± 7,7 %) больных. Живы после лечения рецидивов и метастазов — 29 (67,4 ± 7,2 %) пациентов. При применении локальной гипертермии безрецидивная и общая выживаемость существенно не увеличивается (57,1 ± 18,7 %), хотя малочисленность изученной группы пациентов не позволяет однозначно оценить эффективность данного метода радиомодификации.

Применение укрупненных фракций предоперационной ЛТ («условно-динамическое», «динамическое» и предоперационное «концентрированное» облучение) позволяет существенно повысить эффективность лечения больных с новообразованиями ПН и ОНП.

В качестве средства, усиливающего действие предоперационной ЛТ, наиболее эффективна системная ПХТ в сочетании с омагничиванием опухоли постоянным магнитным полем, позволяющая увеличить пятилетнюю безрецидивную выживаемость — до 67, а общую — до 80 %.

### Литература

1. Ольшанский В.О., Чиссов В.И., Русаков И.Г., Борисов В.И. // *Вопр. онкол.* — 1992. — № 2. — С. 525–526.
2. Сдвижков А.М. *Хирургические аспекты лечения распространенных злокачественных опухолей носа, ОНП и верхней челюсти: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.* — М., 1997. — С. 32.
3. Чиж Г.И. *Злокачественные опухоли полости носа и ОНП: Монография.* — Ростов н/Д, 2002. — С. 96.
4. Sugawara M., Ichimura K., Nibu K. // *Internat. Skull Base Congress.* — San Diego, 1996. — P. 130.
5. Старинский В.В., Петрова Г.В., Чиссов В.И. и др. // *Онкол. журн.* — 2002. — № 3. — С. 39–44.
6. Конин В.А., Коробкина Е.С., Минкин А.У. *Результаты лучевой терапии злокачественных опухолей верхней челюстной пазухи. //Высокие технологии в онкологии: Материалы 5-го Всерос. съезда онкологов.* — Ростов н/Д, 2000. — Т.2. — С.292–293.
7. Пачес А.И. *Опухоли головы и шеи.* — М.: Медицина, 2000. — С. 479.

В.Г. Андреев, В.А. Панкратов,  
Ю.С. Мардынский

Медицинский радиологический научный центр  
РАМН (Обнинск, Россия)

**Консервативное и комбинированное  
лечение больных местно-  
распространенным раком гортани  
и гортаноглотки с применением  
одновременно с лучевой терапией  
системной полихимиотерапии  
и физических средств  
радиомодификации**

**Conservative and multimodality  
treatment for local tumors of larynx  
and laryngopharynx with simultaneous  
use of radiation therapy, systemic  
polychemotherapy and physical methods  
of radiomodification**

В последнее время надежды на улучшение результатов лечения больных с местнораспространенным раком гортани и гортаноглотки (РГГ) исследователи связывают с разработкой комплексных методов, предусматривающих на первом этапе лучевую терапию (ЛТ) с избирательным усилением эффекта в первичном очаге за счет физических и химических средств радиомодификации, в том числе в сочетании с полихимиотерапией (ПХТ), с целью достижения регрессии опухоли, достаточной для выполнения хирургического вмешательства, прежде всего органосохраняющей операции, или самостоятельного консервативного лечения [1–3].

Целью нашей работы стало повышение эффективности лечения больных местнораспространенным РГГ III–IV стадий за счет применения одновременно с ЛТ физических радиомодифицирующих средств и системной ПХТ.

Исследование основывается на результатах обследования и лечения 1040 больных РГГ с распространенностью опухолевого процесса Т3–4N0M0. Из них 358 больным исследуемой группы одновременно с ЛТ проведена системная ПХТ в сочетании с различными физическими радиомодификаторами. Для проведения сравнительного анализа и определения эффективности химиолучевой терапии проанализированы результаты лечения 682 пациентов контрольной группы, пролеченных по аналогичным методикам (режимы фракционирования, радиомодификаторы), но без включения в схему ЛТ системной ПХТ.

Все исследуемые больные были разделены на четыре группы в зависимости от примененного радиомодификатора рандомизированным методом конвертов: 1-я группа — ЛТ в сочетании с ПХТ (n = 84), 2-я — ЛТ в сочетании с низкоинтенсивным инфракрасным лазерным излучением (НИЛИ) + ПХТ (n = 97), 3-я — ЛТ с омагничиванием опухоли постоянным магнитным полем (ПМП) + ПХТ

(n = 123), 4-я группа — ЛТ в сочетании с локальной УВЧ-гипертермией + ПХТ (n = 54).

Всем больным этих групп одновременно с началом ЛТ проводился 8-дневный цикл ПХТ с включением винкристина 1,4 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, цисплатина 20 мг/м<sup>2</sup> — 2-й, 3-й, 4-й дни, блеомицетина 10 мг/м<sup>2</sup> — 5-й, 6-й дни, циклофосфана 200 мг/м<sup>2</sup> — в 7-й, 8-й дни.

С целью определения влияния поддерживающих курсов ПХТ на течение заболевания и продолжительность жизни больных после завершения полного курса лечения 186 пациентам проведены 3–4 цикла ПХТ каждые последующие 3 недели по той же схеме.

Распространенность опухоли гортани Т3 определена у 224 (62,5 %), Т4 — у 134 (37,4 %) больных исследуемой группы. При этом у 34 (15,2 %) с Т3 и у 93 (69,4 %) с Т4 имели место метастазы в лимфатические узлы шеи.

Анализ непосредственной эффективности химиолучевого лечения показал, что выраженная резорбция опухоли наблюдалась у 293 (82,6 %) больных, причем полная резорбция — у 122 (34,1 %), уменьшение объема опухоли более чем на 50 % — у 171 (47,7 %). Лишь в 65 (18,2 %) случаях опухоль сократилась меньше чем на 50 %. В контрольной группе выраженная регрессия новообразования отмечена у 409 (59,9 %), полная регрессия — у 144 (21,2 %), регрессия более 50 % — 265 (38,8 %) больных. Невыраженная регрессия новообразования отмечена у 273 (40,0 %) пациентов.

В связи с наличием остаточной опухоли после облучения в дозе 20–40 Гр у 158 из 358 больных (44,1 %) осуществлено комбинированное лечение.

У 142 (39,7 %) пациентов с выраженной регрессией и 52 (14,5 %), отказавшихся от хирургического лечения, а также 6 (1,7 %) с противопоказаниями к хирургическому вмешательству курс ЛТ продолжен до дозы 50–60 Гр. При оценке отдаленных результатов химиолучевого лечения эти больные не учитывались.

Анализ результатов химиолучевого лечения как самостоятельного варианта 142 больных с применением различных радиомодификаторов и режимов фракционирования показал наилучшие результаты 3-летней безрецидивной и общей выживаемости во 2-й группе, где в качестве радиомодификатора применялось лазерное излучение — 75,0 ± 6,0 % и 90,4 ± 4,1 %. В контрольной группе данные показатели составили соответственно 46,8 ± 7,3 (p < 0,05) и 70,2 ± 6,7 % (p < 0,05). В 1-й группе безрецидивная выживаемость составила 69,6 %, общая — 82,6 %, в контрольной — соответственно 36,7 и 52,6 %. В 3-й группе результаты выживаемости соответствовали 64,7 % и 82,3; в контрольной — 67,4 и 72,1 % соответственно; в 4-й 3 года без рецидива опухоли и метастазов прожили 63,2 %, общее количество живых, в том числе после лечения рецидивов и метастазов — 94,7 %; в контрольной группе — 57,1 и 71,4 % соответственно. При распространен-

ности опухолевого процесса T3N0–3 наилучший результат безрецидивной выживаемости получен в 1-й группе (радиомодификатор — ПХТ) — 85,7 %, во 2-й (радиомодификатор — НИЛИ) — 81,3 %.

При химиолучевом лечении как самостоятельном варианте лечения больных раком гортани в зависимости от примененных режимов фракционирования наилучший результат безрецидивной выживаемости достигнут у пациентов с распространенностью опухоли T3N0 (81,4 ± 4,7 %) в группе с дроблением дневной дозы. При традиционном фракционировании безрецидивная выживаемость у больных с аналогичной распространенностью опухоли составила 76,5 ± 10,3 %. В контрольных группах показатель безрецидивной выживаемости был лучшим также при использовании режима суперфракционирования 47,6 ± 7,8 % ( $p < 0,01$ ), при традиционном режиме фракционирования без рецидива 3 года и более живы 40,2 ± 4,9 % больных ( $p < 0,01$ ).

Общая выживаемость при химиолучевом лечении как самостоятельном варианте лечения больных РГГ III–IV стадий составила 87,5 ± 2,9 % (112 из 128) случаев. В контрольной группе данные показатели равнялись 59,6 ± 2,8 % (182 из 305) ( $p < 0,001$ ).

При комбинированном лечении пациентов с распространенностью опухолевого процесса T3N0M0 (предоперационный курс химиолучевой терапии + операция) наилучшие результаты безрецидивной выживаемости получены в 4-й группе (модификатор — УВЧ-гипертермия), где более 3 лет живы без рецидива все 9 пролеченных больных из 9 (в контрольной группе — 56,3 %). При оценке результатов общей выживаемости в зависимости от режима фракционирования лучший результат установлен при использовании укрупненных фракций лучевого воздействия (5 Гр 2 раза в неделю до СОД 20 Гр) с неотсроченным хирургическим вмешательством (85,7 ± 9,3 %), в контрольной группе — 69,3 ± 3,9 % ( $p < 0,3$ ). Наилучшие показатели безрецидивной выживаемости достигнуты при включении в схему предоперационной химиолучевой терапии НИЛИ — 93,1 % (контроль — 50,0 %).

При сравнительном анализе результатов лечения больных РГГ с проведением после окончания полного курса лечения 3–4 поддерживающих курсов системной ПХТ (186 больных) повышение безрецидивной выживаемости выявлено лишь у пациентов с распространенностью опухолевого процесса T3N0M0 при комбинированном лечении 94,5 ± 3,1 %; в контрольной группе соответственно 76,2 ± 4,3 % ( $p < 0,05$ ). В других группах значимого улучшения результатов не наблюдалось.

При изучении результатов самостоятельного химиолучевого и комбинированного лечения 3-летняя безрецидивная выживаемость во всей группе составила 72,6 ± 2,7 % (193 больных из 266), а общая — 82,7 ± 2,3 % (220 из 266). В контрольной группе данные показатели были значительно ниже и составили соответственно — 54,7 ± 2,1 % (305 больных

из 557) ( $p < 0,001$ ) и 63,4 ± 2,1 % (353 из 557) ( $p < 0,001$ ).

Проведенные исследования по разработке новых методов, сочетающих одновременное применение физических и химических средств радиомодификации, позволили существенно повысить результативность органосохраняющих методов лечения, что выразилось в сохранении функционирующей гортани у (152 из 266) 57,1 ± 3,0 % больных по сравнению с контрольной группой (159 из 557) 28,5 ± 1,9 % ( $p < 0,001$ ).

Исходя из полученных данных можно заключить, что системная ПХТ, проводимая одновременно с началом ЛТ, способствует повышению эффективности лучевого и комбинированного лечения больных РГГ III–IV стадий, существенно улучшая показатели безрецидивной и общей выживаемости при трехлетних сроках наблюдения, а также позволяет выполнять органосохраняющие хирургические вмешательства при распространенных опухолевых поражениях гортани, что способствует улучшению качества жизни пролеченных пациентов.

Применение системной ПХТ одновременно с ЛТ и различными радиомодификаторами как в самостоятельном варианте, так и с предоперационной целью позволяет существенно повысить эффективность лечения больных с местнораспространенным раком гортани.

Как средство, позволяющего усилить действие ЛТ, системная ПХТ позволяет увеличить трехлетнюю безрецидивную выживаемость при T3 — до 80,5 % (в самостоятельном варианте) и до 89,3 % (при предоперационном облучении). При T4 комбинированное лечение позволяет достичь безрецидивной выживаемости до 77,8 %.

Изменение режимов фракционирования и включение в схему ЛТ системной ПХТ в сочетании с ПМП, локальной гипертермией и НИЛИ в большом проценте случаев дает возможность сохранить функционирующий орган (57,0 %) или провести органосохраняющие хирургические вмешательства (30,0 %).

Проведение поддерживающих курсов системной ПХТ приводит к значимому повышению безрецидивной и общей выживаемости пациентов как при самостоятельном лучевом, так и при комбинированном лечении.

## Литература

1. Андреев В.Г. Органосберегающее лучевое, химиолучевое и комбинированное лечение больных злокачественными опухолями верхних дыхательных путей // Тез. VIII Всерос. съезда рентгенологов и радиологов. — М., 2001. — С. 3.
2. Дарьялова С.Л., Войко А.В., Демидова Л.Б. и др. Использование противоопухолевых препаратов в качестве модификаторов реакции злокачественных опухолей на лучевую терапию. Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей. // Матер. II ежегод. Рос. онкол. конф. — М., 1998 — С. 76–77.
3. Матякин Е.Г., Алферов В.С. Химиотерапия опухолей головы и шеи. Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей // Там же. — С. 54–56.

Л.В. Аніщенко

Одеський державний медичний університет

**Можливості ультразвукового дослідження, мамографії та комп'ютерної томографії у визначенні ефективності неoad'ювантного курсу хемотерапії та променевої терапії раку грудної залози**

**Capabilities of ultrasound study, mammography and computed tomography in determining efficacy of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy for breast cancer**

Незважаючи на успіхи радіології, питання об'єктивного контролю за ефективністю лікування злоякісних новоутворів грудної залози залишаються на сьогодні в полі зору більшості дослідників [1,2]. При цьому інтерес до даної проблеми як онкологів, так і радіологів проявляється у зв'язку з достатньою суперечливістю думок про інформативність не тільки ранніх, але й інтраопераційних діагностичних методів даної патології [1, 3, 4].

Метою дослідження стала оцінка ефективності проведеної хемопроменевої терапії (ХПТ) у хворих на рак грудної залози (РГЗ) за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД), мамографії (МГ) та комп'ютерної томографії (КТ).

Обстежено 75 жінок зі злоякісними новоутворами грудних залоз T1N0M0 — 8, T1N1M0 — 13, T2N0M0 — 18, T2N1M0 — 17, T3N0M0 — 9, T3N1M0 — 10. Ультразвукове дослідження проводилося на апараті ALOKA S9D-640, мамографічне — на мамографі ALPHA ST-7227, КТ — на томографі SOMATOM CRX (Siemens). Для розширення можливостей мамографії ми використовували різні комбіновані лінійні й нелінійні алгоритми поліпшення зображення й математичні алгоритми Робертса (дозволяє максимально можливо підсилити тонкий судинний рисунок), Собела (відбувається виразне підкреслення деталей малих розмірів й аномалій без втрати інформативної складової зображення навколишньої тканини), Кірша (надається максимальне значення курсового градієнта без урахування яскравості в опорній точці зображення). Правильна оцінка інформаційної цінності діагностичного методу є найважливішою умовою його продуктивного використання в клінічній практиці. У наших дослідженнях проводилося математичне опрацювання отриманих результатів з використанням програмних пакетів Statgraphics plus 2.1 та Microsoft Excel XP. Неoad'ювантну хемотерапію проводили за схемами FAC, FACM, AC, EC, ACM, VAM; променевою терапією — за програмою передопераційного лікування в режимі статичного опромінювання середніми та крупними фракціями (СОД 40 Гр на грудну залозу, на шляхи регіонарного лімфовідтоку (СОД 40 Гр).

Комбінація зазначених вище препаратів переносилася добре. Спостерігалось стійке підвищення якості життя, значне ослаблення больового синдрому й поліпшення фізичного статусу за Карновським у середньому на 20 балів. Для оцінки ефективності ХПТ ми використовували УЗД, МГ і КТ, проведені до початку лікування й після проведеної терапії. Оцінювали характер змін у тканині грудної залози (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл хворих на РГЗ за результатами ХПТ

Ступінь регресії	Поліхемотерапія		Променева терапія	
	абс.	%	абс.	%
Видужання	3	17	0	0
Поліпшення	17	38	9	30
Стабілізація	16	35	18	60
Прогресування	9	20	3	10
Разом	45	60	30	40

У деяких хворих вивчали при місцевопоширеній формі РГЗ морфологічну структуру біоптату після хемопроменевого лікування. Оцінювали лікувальний патоморфоз тканини за такими критеріями:

- відносна площа паренхіми, %
- відносна площа строми, %
- відносна площа дистрофічних змін строми, %
- відсоток пухлинних клітин з ознаками альтерації.

Отримано такі результати: відносна площа паренхіми зменшилася на 54 %, відносна площа строми й площа дистрофічних змін збільшилася на 30 %, відсоток пухлинних клітин з ознаками альтерації зріс у 4,5 рази.

При оцінці ефективності неoad'ювантної ХПТ, проведеної 75 хворим, встановлено при використанні МГ, що в більшості хворих спостерігалось зменшення розмірів новоутвору, стовщення шкіри, перифокальної інфільтрації в грудній залозі. Збільшені лімфатичні вузли (аксілярні) значно зменшилися в розмірах, а в деяких зовсім зникли і не виявлялися на мамограмах. Зменшилися також інфільтрація, аденоматоз, що, як правило, супроводжував набрякло-інфільтративну форму пухлини. Все це свідчить про ефективність проведеної терапії (рис. 1, 2). Пухлини грудної залози при використанні УЗД виглядають як осередки зниженої ехогенності, в основному неправильної форми й нечіткими контурами. Після проведеного лікування спостерігається зменшення розмірів новоутвору, вони набувають округлішої форми, контур часто стає правильним, відзначається посилення периферичного фіброзу навколо осередку, підвищується ехогенність. У деяких випадках спостерігалася відсутність візуалізації пухлинної тканини. Місце локалізації пухлини виглядало як осередок фіброзу. Комп'ютерна томографія, на відміну від УЗД і МГ, дозволяла краще візуалізувати поширеність процесу в паренхімі й ретромамарний простір, співвідно-

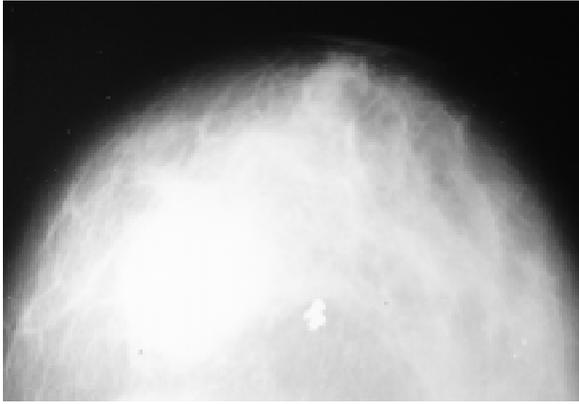


Рис. 1. Хвора Л., 64 р. У верхньо-зовнішньому квадранті визначається новоутвір 5,0 × 5,5 см з фестончастим і променистим контуром високої інтенсивності, від якого в бік соска є інфільтрація. Шкіра не стовщена

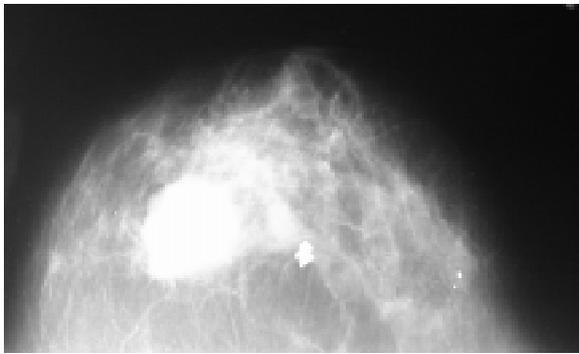


Рис. 2. Та ж хвора, після 4 курсів хемотерапії й курсу променевої терапії. Визначається зменшення розмірів новоутвору до 3,4 × 3,0 та інфільтрації



Рис. 3. Хвора К., 62 р. У правій грудній залозі визначається інфільтрація, на фоні якої в центральній зоні є новоутвір. Від нього в бік грудної клітки йде інфільтрація з ураженням грудного м'яза. Шкіра стовщена до 1 см. Лімфовузли пахвової зони збільшені

шення з м'якими тканинами передньої грудної стінки. При цьому слід зазначити, що після проведеної терапії збільшувалася денситометрична щільність новоутвору, пухлина набувала більш округлої форми, зменшувалося стовщення шкіри й інфільтрація. При набряково-інфільтративній формі РГЗ КТ дозволила

встановити локалізацію пухлинного вузла й стан грудних м'язів на боці ураження (рис. 3); КТ більш чітко візуалізує лімфатичні вузли у над- і підключичних зонах. Якщо УЗД дозволяє виявити лімфовузли діаметром від 0,6 см і більше, то КТ — від 0,4 см і більше у вигляді великої групи вузликових тіней, які нерідко створюють конгломерати. Метод КТ незамінний при визначенні метастатичного процесу в пахвових зонах, особливо у верхніх квадрантах, а також у середостінні.

Отже, ультразвукова діагностика й мамографія забезпечують надійність оцінки ефективності проведеної терапії.

Комп'ютерна томографія є об'єктивною методикою не тільки у визначенні первинного пухлинного процесу в грудній залозі, але в оцінці ефективності проведеної терапії дозволяє чіткіше візуалізувати пухлинний новоутвір у ретромамарному просторі й поширення на м'які тканини передньої грудної клітки, виявляти збільшені лімфатичні вузли в над- і підключичних зонах, у середостінні.

Результати УЗД, МГ та КТ можуть впливати на подальшу тактику комбінованого лікування РГЗ. Відсутність позитивної динаміки може бути підставою для зміни курсу хемотерапії або припинення променевої терапії та переведенню пацієнта на другий етап лікування.

## Література

1. Харченко В.П., Рожкова Н.И. *Высокие технологии при обследовании молочной железы // Высокие технологии в медицине: Матер. 5-го Всерос. съезда онкологов.* — Казань, 2000. — С. 114–116.
2. Libartan L., Hricak H. // *Radiol. Clin. North. Amer.* — 2002. — Vol. 40, № 3. — P. 241–253.
3. Грубник В.В., Степула В.В., Соколов В.Н. *Заболевания молочной железы.* — Одесса: Астропринт, 1999. — 214 с.
4. Heywang-Kbbrunner S.H., Dershaw D.D., Schreer I. *Diagnostic Breast Imaging; Stuttgart; N.Y.: Thieme, 2001.* — 138 p.

Н.О. Артамонова, О.В. Масіч,  
Ю.В. Павліченко

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

## Патентні дослідження інноваційного стану променевої терапії

## Patent investigation of innovation state in radiation therapy

Використання наукометричних методів при оцінці показників наукових досліджень — невід'ємна частина комплексного аналізу розвитку конкретної наукової проблеми [1–4]. Зокрема, інформативним показником інноваційної діяльності медичної галузі є патентна статистика [5, 6]. Особливо важливим є аналіз стану такої діяльності у променевій терапії (ПТ) як напрямку, який має досить високий ступінь інноваційності [7, 8].

Актуальність даної проблеми зумовлена гострою необхідністю наукового обґрунтування підходів до

## Динаміка видання патентів з проблем ПТ за роками

Країна	2000 р.		2001 р.		2002 р.		2003 р.		2004 р.		Разом	
	абс	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
US*	8	12,7	16	21,9	24	23,1	19	17,6	31	29,5	98	21,6
JP	10	15,8	10	13,7	18	17,3	13	12,1	14	13,3	65	14,4
RU	15	23,8	7	9,6	15	14,4	11	10,2	15	14,3	63	13,9
WO	11	17,5	9	12,3	13	12,5	8	7,5	18	17,2	59	13,0
EPO	3	4,8	12	16,5	8	7,7	6	5,5	14	13,3	43	9,5
CN	5	7,9	7	9,6	8	7,7	17	15,7	2	1,9	39	8,6
UA	2	3,2	6	8,2	4	3,8	6	5,5	9	8,6	27	6,0
AU	1	1,6	0	0	1	1	17	15,7	0	0	19	4,2
DE	3	4,8	3	4,1	2	1,9	1	1,0	0	0	9	2,0
Інші	5	7,9	3	4,1	11	10,6	10	9,2	2	1,9	31	6,8
Разом	63	100	73	100	104	100	108	100	105	100	453	100

Примітка. \* US — США, JP — Японія, RU — Російська Федерація; WO — Всесвітня організація інтелектуальної власності, EPO — Європейське патентне відомство; UA — Україна; AU — Австралія, CN — Китай, DE — Німеччина.

Таблиця 2

## Країни, які отримали патенти за системою РСТ

Країна	2000 р.		2001 р.		2002 р.		2003 р.		2004 р.		Разом	
	абс	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
US*	4	36,4	8	88,9	4	30,8	4	50	7	38,9	27	45,8
DE	4	36,4	0	0	1	7,7	0	0	3	16,7	8	13,5
FR	1	9,1	1	11,1	1	7,7	1	12,5	1	5,5	5	8,5
SE	0	0	0	0	2	15,3	0	0	2	11,2	4	6,8
GB	2	18,1	0	0	0	0	0	0	1	5,5	3	5,1
JP	0	0	0	0	1	7,7	1	12,5	1	5,5	3	5,1
Інші	0	0	0	0	4	30,8	2	25	3	16,7	9	15,2
Разом	11	100	9	100	13	100	8	100	18	100	59	100

Примітка. GB — Велика Британія, FR — Франція, SE — Швеція.

Таблиця 3

## Країни, які отримали європейські патенти

Країна	2000 р.		2001 р.		2002 р.		2003 р.		2004 р.		Разом	
	абс	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
US	2	66,7	4	33,3	5	62,5	4	66,6	2	14,3	17	39,5
DE	0	0	2	16,7	1	12,5	0	0	7	50,0	10	23,3
SE	0	0	2	16,7	0	0	1	16,7	0	0	3	7,0
Інші	0	0	4	33,3	2	25	0	0	4	28,6	13	30,2
Разом	3	100	12	100	8	100	6	100	14	100	43	100

управління інноваційними процесами у медичній галузі ПТ.

Метою нашого дослідження стала оцінка сучасного стану розвитку інновацій у ПТ шляхом аналізу патентної ситуації.

У роботі використано технологію патентних досліджень, статистичний аналіз патентної інформації з проблем ПТ, зокрема динаміки розподілу патентів за

країнами світу. Пошук та відбір масиву патентів проводили у БД Європейського патентного відомства в Інтернеті (<http://ep.espacenet.com/>) за період 2000–2004 рр.

У результаті проведення пошуку відібрано 453 патенти з 18 країн світу, зокрема за роками: 2000 — 13,9; 2001 — 16,1; 2002 — 23,0; 2003 — 23,8; 2004 — 23,2 %.

Організації та фірми-патентовласники, лідери в галузі ПТ

Найменування організації, фірми	Країна	Кільк. охор. докум.	Відомості про отримання охоронних документів WO, EP
Mitsubishi Electric Corp	JP	19	Немає
TokyoShibaura Electric Co	JP	14	Те ж
Hitachi Medical Corp	JP	8	—“—
Mitsubishi HeavyInd Ltd	JP	7	WO03018133
Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України	UA	12	Немає
Wisconsin Alumni Res Found	US	11	WO2004112607, WO03013245, EP1165182, WO0185252, WO0185142, EP1100587, WO0059576, WO0007667
Bechtel Bwxt IdahoLlc	US	7	EP1299031, EP1229832, WO0174440, WO0145556
Siemens Medical Systems Inc	US	7	Немає
ЦДІРРІ	RU	7	Те ж
Російський онкологічний науковий центр ім. М.М. Блохіна	—“—	5	—“—
НДІ онкології Томського наукового центру СО РАМН	—“—	5	—“—
Ростовський науково-дослідний інститут	—“—	5	—“—

Таблиця 5

Характеристика інноваційної активності за класами МПК

Клас МПК	2000 р.	2001 р.	2002 р.	2003 р.	2004 р.	Разом	
						абс.	%
A61N	25	33	51	30	34	173	46,8
A61K	12	18	20	37	22	109	29,5
A61B	10	16	24	18	20	88	23,7
Разом	47	67	95	85	76	370	100

Примітка. А61N — електротерапія; магнітотерапія; ПТ, А61K — ліки і медикаменти для терапевтичних, стоматологічних і гігієнічних цілей; А61B — діагностика, хірургія, упізнання особистості.

Найбільша патентна активність заявників відзначена у таких країнах (табл. 1): США — 98 патентів (21,6 %), Японія — 65 (14,3 %), Росія 63 (13,9 %), Китай 39 (8,6 %), Україна 27 (6 %), міжнародні за системою WO — 59 (13 %) та Європейське патентні відомства — 43 (9,5 %).

Більш інтенсивна інноваційна діяльність винахідників мала місце в 2003 р. (23,8 % охоронних документів). Варто відзначити також тенденцію до зростання кількості патентів США та зменшення патентів Австралії, Китаю і Німеччини. Крім того, простежується тенденція в отриманні міжнародних патентів за системою РСТ (WO) та європейського патенту. Результати оцінки структури розробок країн-заявників, які отримали міжнародний та європейський патенти, наведено у табл. 2, 3.

Як бачимо з табл. 2, крім США (45,8 %), такої системі патентування віддали перевагу й Німеччина (13,5 %), Франція (8,5 %) і Швеція (6,8 %).

Отримання європейського патенту (табл. 3) обрали США (39,5 %), Німеччина (23,3 %), Швеція (7 %).

Отже, легко виділити країни, які мають досить високий інтерес до європейського ринку радіотерапевтичних інновацій.

У результаті оцінки діяльності фірм таких країн, як Японія, США, Україна та Росія, були виявлені провідні, що дотримуються активнішої позиції на інноваційному ринку своїх держав та формують політику в розробці інновацій з питань ПТ (табл. 4). Так, серед фірм США були визначені 3: Wisconsin Alumni Res Found, Bechtel Bwxt Idaho Llc, Siemens Medical Systems Inc., на частку яких припадає 25,5 % патентів, серед фірм Японії — 4: Mitsubishi Electric Corp., Tokyo Shibaura Electric Co, Hitachi Medical Corp., Mitsubishi Heavy Ind Ltd. з часткою 73,8 %, серед установ України — Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України (44,4 % загальної кількості патентів України) та в Російській Федерації 4 установи: ЦДІРРІ, Російський онкологічний науковий центр ім. Н.Н. Блохіна, НДІ онкології Томського наукового центру СО РАМН, Ростовський науково-дослідний інститут (35,05 патента).

Ще одним ефективним інструментом ранжирування патентних документів і полегшення оцінки внеску інновації у розвиток даного напрямку є міжнародна патентна класифікація (МПК) як система уніфікованої у міжнародному масштабі класифікації патентних документів. Були використані рубрики, які охоп-

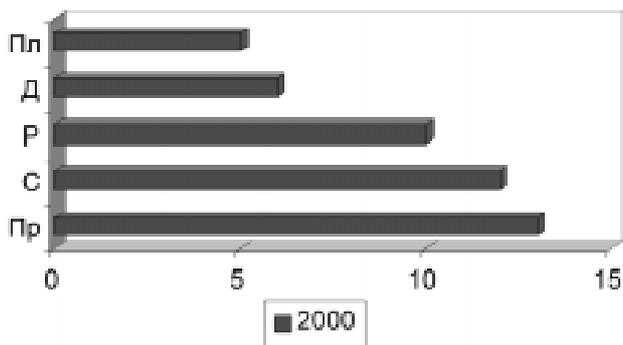
люють напрямки з ПТ, ідентифіковані такими індексами підкласів МПК (табл. 5).

Статистичний аналіз динаміки видачі патентів в Україні за 2000–2004 роки свідчить про найбільшу активність за класами А61N (ПТ) — 173 (46,8 %), А61К (ліки і медикаменти для терапевтичних, стоматологічних, гігієнічних цілей) — 109 (29,5 %), А61В (діагностика) — 88 (23,7 %).

За підсумками аналізу тематики патентів було визначено їх загальну структуру, в яку входили: спеціалізовані пристрої та системи для ПТ, інструменти й інші засоби планування ПТ, способи проведення ПТ та її комбінації з іншими методами терапії, засоби радіомодифікації ПТ, дозиметричні засоби. Так, розробці систем з ПТ присвячено 53 % патентів, способам здійснення ПТ — 17,4 %, плануванню ПТ — 13,7 %, радіомодифікації — 9 % та дозиметрії 6,9 %.

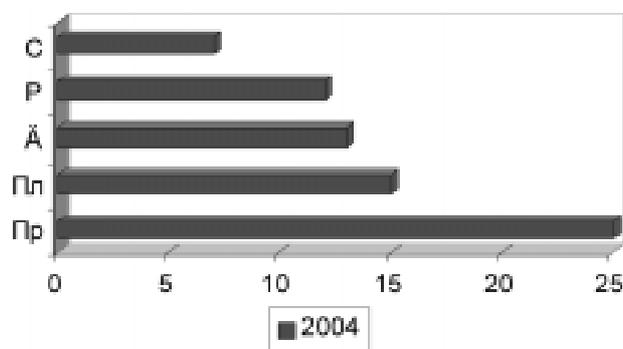
Для визначення патентної ситуації з ПТ, тематичну структуру патентного масиву було розглянуто в динаміці за 2000 р. (рис. 1) і 2004 р. (рис. 2).

За підсумками аналізу встановлено, що у 2000 р. інноваційний інтерес розподілявся таким чином: розробка пристроїв та систем з ПТ — 28,2 %, способи ПТ — 26,1 % та розробка способів і засобів радіомодифікації — 21,7 % (див. рис. 1).



Пр — пристрої та системи;  
Пл — планування ПТ;  
С — спосіб проведення ПТ;  
Р — радіомодифікація;  
Д — дозиметрія

Рис. 1. Розподіл патентів за тематикою у 2000 р.



Пр — пристрої та системи;  
Пл — планування ПТ;  
Р — радіомодифікація;  
Д — дозиметрія;  
С — спосіб проведення ПТ

Рис. 2. Розподіл патентів за тематикою у 2004 р.

Розподіл патентів у 2004 р. має іншу картину: після розробки пристроїв та систем з ПТ — 37,2 %, йдуть напрямки з її планування — 22,2 %, інновації з дозиметрії — 18,5 % та розробки способів і засобів радіомодифікації — 13,5 % (див. рис. 2).

Таким чином, резюмуючи сказане, можна констатувати, що проведений наукометричний аналіз патентної ситуації з проблеми ПТ дозволив встановити тенденції розвитку інноваційної діяльності: розробкою винаходів з даної проблеми займаються 9 країн світу; винахідницька активність за останні роки збільшилася (з 12,7 до 46,4 %); найбільша патентна активність відзначена у США (27,0 %), зросла активність патентовласників щодо широкого патентування своїх розробок через Міжнародне (з 18,6 до 30,5 %) та Європейське (з 6,0 до 32,6 %) патентні відомства; більша кількість інновацій присвячена розробці систем з ПТ (32,2 %), радіомодифікації (18,6 %), планування радіаційної терапії (16,9 %). Встановлені провідні фірми та тенденції розвитку інноваційної діяльності.

## Література

1. Gupta V.K. // *Scientometr.* — 1999. — Vol. 44, № 4. — P. 17–31.
2. Schmoch U. // *Ibid.* — 1997. — Vol. 38, № 1. — P. 103–116.
3. Narin F. // *Ibid.* — 1994. — Vol. 30, № 1. — P. 147–155.
4. Gupta V.K., Pangannayab N.B. // *World Patent Information.* — 2000. — Vol. 22, № 3. — P. 185–189.
5. Vinkler P. // *Scientometr.* — 1994. — Vol. 30, № 1. — P. 283–302.
6. Noyons E.C., Van A.J., Raan H. et al. // *Res. Policy.* — 1994. — Vol. 23. — P. 443–457.
7. Артамонова Н.О., Буслович Ф.Ю. // *УРЖ.* — 2001. — Т. IX, вип. 2. — С. 138–140.
8. Артамонова Н.О., Масіч О.В., Павліченко Ю.В. та ін. // *Там же.* — 2003. — Т. XI, вип. 2. — С. 137–138.

Н.І. Афанасьєва, О.М. Астап'єва,  
Г.В. Грушка, Л.Я. Васильєв

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

## Перший досвід застосування рекомбінантного людського ТSH у лікуванні хворих на диференційований тироїдний рак First experience of recombinant human TSH application in differentiated thyroid cancer

Диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ) найбільш оптимістичний щодо ефективності лікування пухлин за умови дотримання всіх його складових (максимально радикальне хірургічне видалення новоутвору, радіоїодотерапія, постійна гормоносупресивна терапія). Таке лікування сприяє досягненню 10-річної виживаності до 90 % хворих [1].

Разом з тим, у 10 % випадків рецидив пухлини є причиною смертності хворих через 25 років після проведення <sup>131</sup>I-терапії [2, 3].

Головною запорукою безрецидивного перебігу раку щитовидної залози після радикального хірургічного лікування є адекватна радіоїодотерапія з досягненням тироїдної абляції.

Найкраще поглинання  $^{131}\text{I}$  резидуальною або пухлинною тироїдною тканиною спостерігається при досягненні явно виражених ознак гіпотирозу, тобто при значно підвищеному вмісті TSH (тиротропін) [4, 5]. Як свідчить багаторічний досвід, далеко не завжди цього можна досягти скасуванням гормонопригнічувальної терапії LT4 (L-тироксин). Недостатньо високий вміст TSH може бути однією з причин низького рівня захоплення  $^{131}\text{I}$  у хворих на тироїдний рак (ТР). Разом з тим треба пам'ятати, що довготермінове підвищення вмісту TSH може призвести до ризику стимуляції пухлинного росту [6]. Раніше для стимуляції ендogenous тиротропіну використовували очищений людський або бичачий TSH, але широкого застосування ці препарати не зазнали через їх побічні негативні ефекти. При застосуванні бичачого TSH виникали антитіла, що перешкождали повторному застосуванню препарату та давали перехресні реакції з людським TSH. Крім того з'ясувалося, що бичачий TSH менш ефективно стимулює накопичення  $^{131}\text{I}$  у метастазах тироїдного раку, ніж скасування гормонотерапії [7]. Використання людського TSH, який отримували з трупного гіпофізу, припинено через потенційно високий ризик перенесення деяких хвороб, зокрема хвороби Creutzfeld–Jakobs та вірусу імунодефіциту [8].

Зараз розроблено та розпочато комерційне використання нового препарату TSH, що становить високоочищений рекомбінантний людський тиротропін — rhTSH (Thyrogen, thyrotropin alfa, Genzyme Corporation, Cambridge, MA, USA). Його застосовують для зменшення негативних ознак, які супроводжують скасування тироїдних гормонів при підготовці для сцинтиграфії всього тіла у хворих на ТР [4], а також з метою ефективнішого виявлення рецидивів та метастазів останнього [4, 9–11]. Повідомляють, що серед оперованих хворих без клінічних ознак метастазування з рівнем Tg менше 1 ng/ml введення rhTSH у 28 % пацієнтів призвело до підвищення вмісту Tg понад 2 ng/ml. У цих пацієнтів віддалені метастази були знайдені в 36 % випадків, що майже в усіх хворих супроводжувалося підвищенням вмісту Tg. Тобто тест стимуляції з rhTSH і визначенням стимульованого вмісту Tg є чутливим у діагностиці віддалених метастазів серед пацієнтів з низьким ризиком метастазування [12, 13]. Відзначають, що застосування rhTSH при сцинтиграфії всього тіла у хворих з  $^{131}\text{I}$ -негативними сканами робить їх  $^{131}\text{I}$ -позитивними [14].

Ще одним перспективним напрямком застосування rhTSH є його використання при підготовці до проведення радіоїодотерапії [11].

Протокольне призначення стимулювання rhTSH 0,9 мг в/м протягом першого та другого днів із введенням  $^{131}\text{I}$  у третій день призводило до підвищення

вмісту ендogenous TSH у межах 68–237 мМОд/л. Це було на 65 % вище, ніж при скасуванні гормонотерапії. Таке застосування rhTSH дозволило підвищити посттерапевтичне захоплення  $^{131}\text{I}$  у 3 із 7 хворих з  $^{131}\text{I}$ -позитивними і у 3 із 11 — з  $^{131}\text{I}$ -негативними сканами і супроводжувалося підвищенням вмісту сироваткового Tg до 3 ng/ml [15].

Внутрішнє введення людського рекомбінантного ТТГ (rhTSH) становить альтернативний підхід до проблеми стимуляції TSH: ін'єкція тирогену в процесі лікування левотироксином дозволяє уникнути гіпотирозу, що значно поліпшує якість життя хворого на ТР перед черговим лікуванням або обстеженням з  $^{131}\text{I}$  і веде до значного накопичення радіофармпрепарату у залишковій тканині ЩЗ або в метастазах та охороняє метаболічний гомеостаз від негативних ефектів гіпотирозу [16, 17]. Більше того, ефективний період напіввиведення  $^{131}\text{I}$  при стимуляції ендogenous TSH за допомогою rhTSH зменшувався. Цей феномен пов'язують зі змінами ренального кліренсу при гіпотирозі [18]. Дослідження свідчать, що лікування  $^{131}\text{I}$  після застосування стимуляції TSH шляхом введення тирогену (на фоні гормонотерапії) у 80 % хворих за ефективністю дорівнює лікуванню з попереднім скасуванням гормонотерапії [19, 20]. Застосування rhTSH у протоколі лікування радикально оперованих хворих дозволяє досягти тироїдної абляції за використання низьких активностей  $^{131}\text{I}$ — 30 мCi [21]. Спостереження за хворими з метастазами тироїдного раку, що отримали лікування  $^{131}\text{I}$  після введення тирогену свідчать, що протягом 3–12 місяців вміст Tg знизився у 4 та стабілізувався у 2 з 12 хворих [17].

Ще одним позитивним моментом у використанні rhTSH при довготерміновому моніторингу є можливість застосування дослідження вмісту Tg на фоні введення rhTSH без проведення  $^{131}\text{I}$ -сцинтиграфії усього тіла, що значно зменшує сумарне променеве навантаження на організм хворого і водночас є високочутливим тестом на рецидив та метастазування пухлини [22].

Результати наукових досліджень щодо використання rhTSH з діагностичною та лікувальною метою були підсумовані на Круглому столі Європейської Спільноти ендокринологів і фахівців з ядерної медицини [23–30]. Було визначено три напрямки в дослідженнях rhTSH:

А. Доцільність використання екзогенної стимуляції TSH поглинання  $^{131}\text{I}$  та продукції Tg;

Б. Використання rhTSH з діагностичною метою при довготерміновому моніторингу хворих;

В. Роль rhTSH в радіоїодабляції.

Було відзначено, що використання екзогенного стимулювання TSH доцільне з таких міркувань.

Екзогенна стимуляція TSH дозволяє запобігти скасуванню пригнічувальної гормонотерапії, яке веде до проявів гіпотирозу. Завдяки застосуванню rhTSH підвищується якість життя онкологічних хворих, не виникають метаболічні порушення, що супроводжують гіпотироз. Можливі побічні ефекти є слабкими

та суттєво не впливають на самопочуття. В жодному випадку ми не спостерігали вироблення анти-TSH-антитіл, навіть при багаторазовому використанні rhTSH.

Застосування екзогенного rhTSH значно підвищує швидкість, надійність та інформативність діагностичних досліджень, оскільки зі скасуванням гормонотерапії зникає необхідність у погодженні часу обстеження. Рівень стимульованого TSH і час його пікових значень є передбачуваним і значно перевищує спостережуваний при скасуванні гормонотерапії.

Екзогенна стимуляція TSH потенційно знижує ризик посилення пухлинного росту завдяки нівелюванню стимулювального впливу довготермінового підвищення ендогенного TSH, яке може спостерігатися при скасуванні пригнічувальної гормонотерапії. Супресивний ефект після застосування rhTSH відновлюється швидко — протягом 3–4 діб, тоді як при відновленні гормонотерапії це потребує 4 тижнів.

Застосування екзогенного rhTSH знижує променеве навантаження на організм та зменшує фонові перешкоди при  $^{131}\text{I}$ -сцинтиграфії через скорочення на 50 % ефективного періоду напіввиведення  $^{131}\text{I}$ .

Таким чином, було визначено, що програма лікування хворих на ДРЦЗ має складатися з тотальної чи близької до неї тироїдектомії з подальшою радіоїодабляцією залишкової тироїдної тканини. Проведення сцинтиграфії всього тіла на «залишкових» активностях, тобто після проведення лікування  $^{131}\text{I}$ , є обов'язковим. Відразу після лікування призначають пригнічувальну гормонотерапію L-тироксином, дозу якого визначають під контролем вмісту TSH. Через 3–6 міс. після первинного циклу лікування треба визначити вміст Tg у сироватці крові після стимуляції rhTSH [23]. Пробі крові відбирають через 48–72 год після останньої ін'єкції rhTSH. Хворі, у яких стимульований вміст Tg дорівнює або перевищує нормальні для даної лабораторії межі, мають бути піддані повторному лікуванню  $^{131}\text{I}$  з наступним дослідженням на «залишкових» активностях [31]. Пацієнти з нормальним вмістом Tg підлягають довготерміновому моніторингу з визначенням стимульованого введенням rhTSH вмісту сироваткового Tg протягом 2–5 років залежно від індивідуального ступеня ризику. Особи з невизначуваним вмістом стимульованого Tg підлягають щорічному обстеженню з визначенням вмісту стимульованого введенням rhTSH сироваткового Tg на фоні проведення супресивної гормонотерапії.

*Рівень вмісту в сироватці крові хворих TSH і Tg до та після стимуляції тирогеном*

Умовне позначення хворого	Рівень TSH		Рівень Tg	
	до стимуляції	після стимуляції	до стимуляції	після стимуляції
№1*	0,15	33,0	2,7	35,7
№2	24,2	52,0	8,8	24,0
№3	18,0	48,0	86,9	350,0
№4	14,9	40,3	2,0	20,9

Примітка. \* — хворий № 1 приймав 225 мкг L-тироксину протягом усього часу спостереження та лікування.

В осіб із високим ступенем ризику та за наявності залишкової тироїдної тканини треба проводити лікування  $^{131}\text{I}$  зі сцинтиграфією всього тіла на «залишкових» активностях доти, поки вміст стимульованого введенням rhTSH сироваткового Tg не стане невідзначуваним або нормальним, тобто до повної абляції тироїдної тканини. Подальший моніторинг є універсальним.

Особливо обережно треба ставитися до введення rhTSH пацієнтам з метастатичним ураженням головного мозку через можливість ускладнень через 1–3 доби після введення препарату rhTSH [8].

Протягом 2005 р. в ІМП ім. С.П. Григор'єва АМНУ ми отримали свій власний досвід використання людського рекомбінантного TSH у хворих на ДРЦЗ. Показаннями до застосування rhTSH було погане перенесення ознак вираженого гіпотирозу на фоні скасування пригнічувальної гормонотерапії, підвищення вмісту Tg під час довготермінового моніторингу хворих при йод-негативних сканах.

Застосування стимуляції тирогеном було проведено 4 хворим на папілярний рак ЩЗ (2 чоловіки та 2 жінки віком 42–48 років). Зважаючи на таку малу кількість хворих, ми умовно позначимо їх як хворий № 1, хворий № 2, хворий № 3, хворий № 4. За стадією пухлинного процесу у хворого № 1 було діагностовано T2N0M0 — I стадію, у № 2 — T3N1aM0 — I стадію, у № 3 — T4N1aM0 — II стадію, у хворого № 4 — T3N1bMx — II стадію ТР. Всім пацієнтам визначали вміст TSH, Tg і антитіл до Tg до та після введення тирогену за загальноприйнятою методикою. Лікування  $^{131}\text{I}$  проводили через 24 години після останнього введення тирогену. Сцинтиграфію всього тіла виконували через 36–72 години після лікування.

Показанням для введення тирогену у хворого №1 було погане перенесення скасування гормонотерапії перед радіоїодотерапією, у хворих № 2 і 3 — підвищення вмісту Tg при йод-негативних сканах усього тіла під час довготермінового моніторингу (можливий рецидив захворювання?), у хворого №4 — необхідність поліпшення накопичення радіофармпрепарату в легеневих метастазах та недостатнє продукування власного TSH під час скасування гормонотерапії.

Дані про рівень вмісту в сироватці крові хворих TSH і Tg до та після стимуляції rhTSH (тирогеном) наведено у таблиці.

Як бачимо, спостерігається значне зростання рівнів TSH і Tg після введення тирогену. Так, вміст TSH після введення тирогену підвищився у хворих у 2–220 разів. Вміст Tg після стимуляції збільшився у 3–13 разів.

Після проведення сцинтиграфії всього тіла на «залишкових» активностях  $^{131}\text{I}$  тільки у хворого №1 виявлено інтенсивне накопичування РФП в проекції правої частки ЩЗ та у хворого №4 — у типовому місці, паренхімі обох легень (що спостерігалось й до цієї методики). При сцинтиграфії всього тіла у решти хворих (в 1 з них спостерігався найвищий рівень TSH та Tg після введення тирогену) осередків фіксації РФП не встановлено. На жаль, відсутність накопичення  $^{131}\text{I}$  при сцинтиграфії всього тіла в даному випадку може свідчити про наявність йод-негативних осередків або метастазів пухлини. У таких випадках доцільно проводити дослідження з тетрафосміном для візуалізації патологічних осередків. У плані лікування треба використовувати засоби, що поліпшують фіксацію радіоїоду в пухлинних осередках та метастазах.

Отже, застосування тирогену доцільне не тільки з метою запобігти скасуванню пригнічувальної гормонотерапії під час лікування хворих на ДРЩЗ, а й для створення умов кращого поглинання  $^{131}\text{I}$  при недостатньому підвищенні вмісту TSH під час скасування гормонотерапії.

Застосування тирогену — перспективний напрямок, що забезпечує ефективний моніторинг хворих на ДРЩЗ, підвищує ефективність діагностики рецидивів та метастазів пухлинного процесу.

## Література

1. Mazzaterra E.L., Kloos R.T. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 1447–1463.
2. Wong J.B., Kaplan M.M., Meyer K.B., Pauker S.G. // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* — 1990. — Vol. 19. — P. 741–760.
3. Singer P.A., Cooper D.S., Daniels G.H. et al. // *Arch. Intern. Med.* — 1996. — Vol. 156. — P. 2165–2172.
4. Boughattas S., Hassine H., Chatti K. et al. // *Tunis Med.* — 2002. — Vol. 80, № 8. — P. 434–444.
5. Leitha T., Staudenherz A. // *Nuklear med.* — 2003. — Vol. 42, № 2. — P. 55–62
6. Schlumberger M., Pacini F. // *Thyroid Tumors / Ed. Nucleon. Paris.* — 1999.
7. Schlumberger M., Charbord P., Fragu P. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1983. — Vol. 57. — P. 148.
8. Шижкина В.В. // *Промен. діагност., промен. тер.* — 2001. — № 4. — С.50–53
9. Anderson G.S., Fish S., Nakhoda K. et al. // *Clin. Nucl. Med.* — 2003. — Vol. 28, № 2. — P. 93–96.
10. Torlontano M., Crocetti U., D'Aloiso L. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 148, № 1. — P. 19–24.
11. Serafini A.N., Clauss R.P., Levis-Dusseau S. // *Clin. Nucl. Med.* — 2003. — Vol. 28, № 1. — P. 14–17.
12. Mazzaferri E.L., Robbins R.J., Spencer C.A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, № 4. — P. 1433–1441.
13. Emerson C.H., Torres M.S. // *BioDrugs.* — 2003. — Vol. 17, № 1. — P. 19–38.
14. Kasner D.L., Spieth M.E., Starkman M.E., Zdor-North D. // *Clin Nucl Med.* — 2002. — Vol. 27, № 11. — P. 772–780.
15. Mariani G., Ferdeghini M., Augeri C. et al. // *Cancer Biother. Radiopharm.* — 2000. — Vol. 15, № 2. — P. 211–217.
16. Cohen E.G., Tuttle R.M., Kraus D.H. // *Otolaryngol. Clin. North. Am.* — 2003. — Vol. 36, № 1. — P. 129–157.
17. Lippi F., Capezzone M., Angelini F. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 144, № 1. — P. 5–11.
18. Menzel C., Kranert W.T., Dobert N. et al. // *J. Nucl. Med.* — 2003. — Vol. 44, № 7. — P. 1065–1068.
19. Gomez Camarero P., Martinez Brocca M.A., Rodriguez Rodriguez J.R. // *Rev. Esp. Med. Nucl.* — 2003. — Vol. 22, № 5. — P. 295–305.
20. Sisson J.C., Shulkin B.L., Lawson S. // *J. Nucl. Med.* — 2003. — Vol. 44, № 6. — P. 898–903.
21. Barbaro D., Boni G., Meucci G. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, № 9. — P. 4110–4115.
22. Mazzaferri E.L., Kloos R.T. // *Thyroid.* — 2000. — Vol. 10, № 9. — P. 767–778.
23. Schlumberger M.J., Incerti C., Pacini F., Reiners C. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1999. — Vol. 22, suppl. 11. — P. 35–41.
24. Schlumberger M.J. // *Ibid.* — P. 3–7.
25. Schlumberger M.J. // *Ibid.* — P. 1–2.
26. Incerti C. // *Ibid.* — P. 8–16.
27. Reiners C., Luster M., Lassmann M. // *Ibid.* — P. 17–24.
28. Pacini F., Lippi F. // *Ibid.* — P. 25–29.
29. Perros P. // *Ibid.* — P. 30–34.
30. Schlumberger M.J., Incerti C., Pacini F., Reiners C. // *Ibid.* — P. 35–41.
31. Reiners C., Luster M., Lassmann M. // *Ibid.* — P. 17–24.

Н.І. Афанасьєва, Л.Я. Васильєв,  
О.В. Мужичук, В.М. Ріяко

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

## Ефективність комплексної протирадикальної терапії диференційованого тироїдного раку залежно від обсягу хірургічного лікування

### Efficacy of multimodality antitumor treatment for differentiated thyroid cancer depending of the surgery volume

Згідно з міжнародним досвідом та стандартними протоколами лікування диференційованих форм тироїдного раку, проведення дистанційної гамма-терапії вважається недоцільним через низьку чутливість до неї пухлинних клітин. Що стосується післяопераційних ускладнень, то треба зважити на можливість рецидиву пухлини при нерадикальному хірургічному лікуванні, а «ендокринологічна адекватність» втрачає свій сенс через необхідність застосування радіоїодотерапії як однієї зі складових програми комплексного протирадикального лікування, а також у зв'язку з необхідністю проведення у таких хворих гормонотерапії у пригнічувальних дозах. Іншими словами, комплексне лікування диференційованих форм тироїдного раку передбачає виникнення атирозу, який є запорукою відсутності рецидивування.

Для визначення ступеня радикальності проведеного хірургічного лікування, поширеності пухлинного процесу, вибору лікувальних активностей  $^{131}\text{I}$ , з'ясування інтенсивності накопичення  $^{131}\text{I}$  у післяопераційному періоді використовують діагностичну сцин-

тиграфію. Разом з тим відзначено, що застосування діагностичних активностей  $^{131}\text{I}$  перед лікувальними викликає так званий феномен «станінгу», під яким розуміють шокуючий вплив на тканину ЦЩЗ радіоїоду, що використовують з діагностичною метою перед плановою радіоїодотерапією. Зменшення станінг-ефекту досягають обмеженням часу між проведенням діагностичної сцинтиграфії та лікуванням радіоїодом. Постають питання, чи можна взагалі обмежити виникнення станінг-ефекту, а також як залежить ефективність лікування ДРЩЗ від обсягів першого хірургічного етапу.

Метою нашої роботи було проаналізувати якість хірургічного лікування хворих на тироїдний рак. Іншим питанням, що потребувало з'ясування, було визначити, що є доцільнішим — діагностична сцинтиграфія через 4–6 тижнів після операції чи обстеження на «залишкових» активностях після проведення лікування радіоїодом у найближчому післяопераційному періоді.

За допомогою комп'ютерної програми Thyroid, створеної в ІМР, ми проаналізували 493 історії хвороби пацієнтів із ДРЩЗ (94 чоловіки — медіана віку 43,2 року та 399 жінок — медіана віку 45,9 року). Папілярна форма раку виявлялася у 72,1, фолікулярна — у 17,7, змішані форми — у 10,2 % випадків. Пацієнти, що були внесені до бази даних, лікувалися та спостерігалися в ІМР протягом 1989 — 2005 рр. Всі хворі були розділені на 3 групи залежно від характеру виконаного хірургічного лікування.

Першу групу склали 250 осіб (48 чоловіків та 202 жінки), яким згідно із представленими медичними документами було виконано нерадикальні об'єми хірургічного лікування.

Серед пацієнтів 1-ї групи у 69 (27,6 %) було діагностовано I стадію пухлинного процесу, у 89 (35,6 %) — II, у 53 (21,2 %) — III і у 28 (11,2 %) — IV стадію. В 11 (4,4 %) випадках стадію пухлинного процесу визначити не вдалося.

Другу групу склали 165 хворих (26 чоловіків та 139 жінок), яким, згідно з представленими медичними документами, було виконано хірургічне лікування в обсязі тироїдектомії.

У 54 (32,7 %) пацієнтів 2-ї групи було діагностовано I стадію пухлинного процесу, у 58 (35,2 %) — II, у 34 (20,6 %) — III і у 16 (9,7 %) — IV стадію. В 3 (1,8 %) випадках стадію процесу не визначено.

Третю групу склали 78 пацієнтів (20 чоловіків та 58 жінок), у яких проведено щонайменше два хірургічні втручання, одне з яких було остаточною тироїдектомією.

Серед пацієнтів 3-ї групи у 30 (38,5 %) діагностовано I стадію пухлинного процесу, у 30 (38,5 %) — II, у 13 (16,7 %) — III і у 3 (3,8 %) — IV стадію. У 2 хворих (2,6 %) стадія пухлини не визначена.

Пацієнти всіх трьох груп протягом певного часу отримували лікування  $^{131}\text{I}$ , спрямоване на досягнення абляції тироїдної тканини та регіонарних і відда-

лених метастазів. Діагностичну сцинтиграфію з 70–80 МБк  $^{131}\text{I}$  до радіонуклідної терапії не проводили, її використовували для динамічного спостереження на етапі досягнення абляції тироїдної тканини з метою визначення рецидивів та метастазів пухлинного процесу. Радикальність хірургічного лікування визначали за даними УЗД або сцинтиграфії на «залишкових» активностях після першого курсу радіонуклідної терапії.

Хворим 1-ї групи було виконано такі обсяги хірургічного втручання: резекцію ЦЩЗ, геміструмектомію, геміструмектомію з видаленням перешийка та резекцією контралатеральної частки, геміструмектомію з лімфаденектомією, резекцію перешийка з вузлом. Незважаючи на нерадикальне хірургічне лікування, ці пацієнти або відмовилися від повторного хірургічного втручання, або його неможливо було провести через особливості розташування залишкової тироїдної тканини чи наявність ускладнень після першої операції у вигляді парезу зворотного нерва або гіпопаратирозу та вираженої супутньої патології. Після лікування  $^{131}\text{I}$  під час сцинтиграфії усього тіла було підтверджено нерадикальність хірургічного лікування, що проявлялося візуалізацією значних зон фіксації радіофармпрепарату в ділянці шиї. В жодного із хворих 1-ї групи після першого курсу радіоїодтерапії не вдалося досягти тироїдної абляції, а після другого курсу вона мала місце в 10 (4,0 %) пацієнтів. Активності  $^{131}\text{I}$ , використані для забезпечення такої абляції, становили від 4070 до 6068 МБк. У решти хворих застосовано 3 і більше курсів радіоїодтерапії сумарною активністю 6475–29214 МБк. Це було зумовлено значними залишками тироїдної тканини після операції та (або) наявністю регіонарних і віддалених метастазів. Пацієнти з віддаленими легeneвими метастазами (18 з 28) продовжують лікування.

Серед 165 хворих 2-ї групи всім, згідно з медичними документами, було виконано тироїдектомію, а 19 — одно- або двобічну лімфодисекцію шиї. Після першого лікування  $^{131}\text{I}$  активністю 1110–2035 МБк абляції тироїдної тканини було досягнуто в 3 хворих (2 %), у решти, як і в 1-й групі, відзначали візуалізацію значних залишків ЦЩЗ. Тобто операція визначена як «тироїдектомія» такою не була, а подальше лікування потребувало значних активностей  $^{131}\text{I}$  для досягнення абляції залишкової тироїдної тканини. Після другого курсу радіоїодтерапії її було досягнуто в 127 (77 %) хворих. Активності  $^{131}\text{I}$ , використані для цього, становили 4995–6475 МБк. Решта хворих отримали 3 і більше курсів лікування  $^{131}\text{I}$  активністю 9510 МБк для досягнення абляції залишкової тироїдної тканини і регіонарних метастазів; 9 хворих (з 16 осіб) з віддаленими легeneвими метастазами продовжують лікування.

Серед 78 пацієнтів 3-ї групи, що оперувалися якнайменше двічі, одна з операцій була «остаточною тироїдектомією» і могла поєднуватися з одно- або двобічною лімфодисекцією шиї, після першого кур-

су радіоїодотерапії абляції не було досягнуто в жодному випадку. Після другого курсу лікування  $^{131}\text{I}$  її досягнуто в 64 (82 %) хворих. Активності  $^{131}\text{I}$ , використані при цьому, становили 2664–4070 МБк. Решта хворих продовжували отримувати лікування  $^{131}\text{I}$  у зв'язку з наявністю регіонарних або віддалених метастазів.

Таким чином, хворі на диференційований тироїдний рак, що оперуються в онкологічних та загальнохірургічних закладах України, переважно отримують неадекватне хірургічне лікування, навіть при посиленні на виконання так званої тироїдектомії. У значній кількості пацієнтів повторне хірургічне лікування провести неможливо через наявність післяопераційних ускладнень, що виникли після першого хірургічного втручання, або значний ризик їх виникнення. Найкращий ефект у плані досягнення радіоїодабляції залишкової тироїдної тканини отримано серед пацієнтів, оперованих щонайменше двічі. Але разом з тим таку практику не можна розглядати як позитивну, оскільки при повторних операціях є великий ризик післяопераційних ускладнень, а також виникає низка етичних проблем, які далеко не завжди можна вирішити. Комплаєнтність таких хворих до повторного хірургічного лікування дуже низька.

Ми вважаємо, що покладатися на успіх радіоїодотерапії, виправдовуючи неадекватний протокол хірургічного лікування, — пагубна практика, оскільки під час такої довготермінової радіонуклідної терапії збільшується променеве навантаження на організм хворого та залишається субстрат для можливого виникнення регіонарних і віддалених метастазів, а здатність пухлини до поглинання радіоїоду зменшується. Неадекватне хірургічне лікування робить практично неможливим подальший моніторинг хворого з використанням дослідження вмісту Tg.

Деякі автори віддають перевагу введенню  $^{131}\text{I}$  активністю, розрахованою на основі даних дозиметрії після введення індикаторної активності йоду з метою опромінювання залишкової тканини ЦЗ у дозі принаймні 300 Гр. Але ми вважаємо, що такий протокол створює умови для виникнення «станінг-ефекту». Аби цьому запобігти, доцільно через 4–6 тижнів після хірургічного лікування проводити радіонуклідну терапію  $^{131}\text{I}$  активністю 1,85–3,7 ГБк (50–100 мКі) з проведенням сцинтиграфії тіла на «залишкових» активностях. Такий підхід дозволяє не тільки отримати інформацію щодо залишків тироїдної тканини, яка збереглася після операції, і наявності лімфовузлів метастатичного характеру, а й провести в адекватні терміни радіонуклідну терапію й уникнути «станінг-ефекту». Проведення діагностичної сцинтиграфії з використанням 70–80 МБк  $^{131}\text{I}$  ми вважаємо доцільним після досягнення абляції тироїдної тканини разом з визначенням вмісту Tg.

Очевидно, що доцільніше через 4–6 тижнів після операції приступати до радіоїодотерапії. Радикальність виконаного хірургічного лікування треба оцінювати за даними УЗД. Якщо залишкова тироїдна тка-

нина завелика, необхідне проведення остаточної тироїдектомії з видаленням лімфовузлів, коли ж підтверджено їх метастатичний характер, наприклад цитологічно, або накопичення в них  $^{131}\text{I}$  після першого курсу радіонуклідної терапії.

Отже, значна кількість хворих на диференційований тироїдний рак, навіть з місцевопоширеним пухлинним процесом, що отримували післяопераційну радіонуклідну терапію, були оперовані неадекватно. Це потребувало значних активностей  $^{131}\text{I}$  для досягнення абляції залишкової тканини ЦЗ і девіталізації регіонарних і віддалених метастазів. Такі хворі потребують радикального хірургічного лікування, навіть якщо його не було виконано на першому етапі. Терапію  $^{131}\text{I}$  доцільно проводити в найближчому післяопераційному періоді, а діагностичну сцинтиграфію треба використовувати за умов досягнення тироїдної абляції, поєднуючи її з визначенням вмісту пухлинного маркера — Tg. Така тактика дозволить уникнути розвитку станінг-ефекту і зробити комплексне лікування хворих на тироїдний рак ефективнішим.

Зазначений підхід дає змогу раціональніше проводити радіонуклідну терапію, зменшити променеве навантаження на організм онкологічного хворого, уникнути станінг-ефекту під час радіотерапії, якісніше проводити моніторинг з метою своєчасного виявлення рецидивів та метастазів диференційованого тироїдного раку.

Ш.Р. Бабанли, І.С. Гаврилук, О.П. Олексій  
*Тернопільський обласний онкологічний диспансер*

### **Ліпосомальний доксорубіцин у лікуванні лімфоми Годжкіна Liposomal doxorubicyn for Hodgkin's lymphoma treatment**

У нашій клініці широко застосовуються препарати групи антрациклінів, згідно з протоколами, при лікуванні лімфоми Годжкіна. Перевагу ми надавали ліпосомальній формі доксорубіцину — ліподоксу виробництва ЗАО «Біолек» (Харків).

Мета дослідження — вивчити ефективність використання ліподоксу при лімфомі Годжкіна.

Обстежено 23 первинних хворих з такою лімфомою, у яких діагноз підтверджено гістологічно. В дослідженні брали участь хворі віком  $48,2 \pm 3,3$  року (16 чол. та 7 жін.), рандомізовані за стадіями таким чином: Ib ст. — 1; IIb ст. — 9; IIIb ст. — 7; IVb ст. — 3; IIIa ст. — 7.

При лікуванні використовували режим ABVD у 1-й і 14-й дні: Lipodox 25 мг/м<sup>2</sup>, блеоміцин 10 мг/м<sup>2</sup>; вінбластин 6 мг/м<sup>2</sup>; дакарбазин 375 мг/м<sup>2</sup>. Курси повторювалися через кожний 21 день.

Кількість циклів залежно від стадії хвороби: I ст. — 2–4; II — 4–6; III — 6–8; IV ст. — 8–10.

Період спостереження 6–18 місяців. Ефективність лікування оцінена в усіх пацієнтів, при цьому повна ремісія відзначена у 6; часткова ремісія — у 8; стабілізація процесу — у 4; прогресування — у 2; померло 3 хворих.

Переносність режиму задовільна. Мієлосупресія спостерігалась у 17 % випадків з подальшою корекцією. У 36 % хворих до початку терапії була діагностована патологія серцево-судинної системи. В жодному випадку терапія ліподоксом не була припинена в зв'язку з токсичним впливом препарату на серце. Після досягнення сумарної дози ліпосомального доксорубіцину 440 мг/м<sup>2</sup> зниження фракцій викиду лівого шлуночка не спостерігалось. Прогресування серцевої недостатності під час терапії та в період спостереження у хворих не було.

Отже, результати застосування вітчизняного ліпосомального доксорубіцину при лімфомі Годжкіна є сприятливими, що дає підставу для його використання в протоколах лікування цієї категорії хворих.

Ш.Р. Бабанли, О.П. Олексій, І.С. Гаврилюк  
*Тернопільський обласний онкологічний диспансер*

### **Терапія больового синдрому у хворих на рак грудної залози з метастатичним ураженням кісток**

### **Therapy for pain syndrome in patients with breast cancer with bone metastases**

Метастатичне ураження кісток — один з тяжких наслідків більшості локалізацій раку. Больовий синдром, який виникає внаслідок метастатичного ураження кісток, — головна проблема для значної кількості онкологічних хворих.

Рак грудної залози (РГЗ) асоційований з ураженням кісткової системи, у більшості випадків (майже 70 %) виявляються метастази в кістки. Втрата кісткової тканини при РГЗ зумовлена підвищеною активністю остеокластів, яка є наслідком генерування в організмі пухлинних факторів такої активності, а також збільшення числа остеокластів.

Індукована РГЗ втрата кісткової тканини швидко прогресує. Підвищена резорбція призводить до наступних ускладнень (остеолізу, гіперкальціємії, патологічних переломів, больового синдрому), що зумовлює низьку якість життя пацієнтів, більшість з яких стають інвалідами, потребують сторонньої допомоги.

Ми поставили за мету проаналізувати результати лікування метастазів РГЗ у кістки препаратом «Бонефос» із групи біфосфонатів фірми «Шерінг АГ».

Під нашим спостереженням перебувало 16 осіб віком 42–64 роки, хворих на РГЗ з метастатичним ураженням кісток. У всіх пацієнток мав місце виражений больовий синдром, в 11 — гіперкальціємія, у 2 — патологічні переломи стегнової кістки.

Бонефос вводили шляхом в/в інфузій по 300 мг на день протягом 5 днів з наступним переходом на триразовий пероральний прийом у дозі 1600 мг на день.

Оцінювали знеболювальний ефект за системою балів шкали ВООЗ, якість життя пацієнтів — за шкалою ЕСОГ-ВООЗ. Зміни в кістках визначали за рівнем кальцію в динаміці.

Лікування бонефосом значно зменшило больовий синдром у всіх хворих на 8–10-й день від початку лікування, за шкалою ВООЗ — з 3–4 до 0–1,0 бала. Це сприяло зменшенню дози анальгетиків, у 3 хворих — до повної їх відміни. Рівень кальцію нормалізувався у 9 пацієнток.

Показники якості життя підвищилися на 1–2 порядки, зменшилася потреба у сторонній допомозі.

Отже, застосування бонефосу в комплексному лікуванні кісткових метастазів у хворих на РГЗ значно зменшує інтенсивність больового синдрому, нормалізує рівень кальцію, сповільнює прогресування метастатичного ураження кісток. Препарат добре переноситься пацієнтами, зручний у застосуванні як перорально, так і введенням у вену. Він поліпшує якість життя тяжкої категорії хворих, знижує їх залежність від анальгетиків.

Т.М. Бабкіна, Г.М. Рожковская  
*Одесский государственный медицинский университет*

### **Оптимальные варианты использования КТ и МРТ в диагностике злокачественных опухолей околоносовой пазухи и орбиты**

### **Optimal variants of CT and MRI application in diagnosis of malignant tumors of paranasal sinuses**

Злокачественные опухоли околоносовых пазух составляют до 20 % опухолей верхних дыхательных путей, причем у 60–70 % больных процесс имеет распространенный характер.

Цель нашего исследования — выявить эффективный диагностический алгоритм обследования больных со злокачественными опухолями околоносовой пазухи и орбиты при помощи КТ и МРТ.

Нами обследовано 740 пациентов со злокачественными опухолями околоносовой пазухи и орбиты: с первичной локализацией в околоносовой пазухе — 386 больных и с локализацией в орбите — 354.

Всем 740 больным было проведено КТ обследование на компьютерных томографах X-reed, X-press HS-1 фирмы «Тошиба» и «Соматом» фирмы «Сименс».

Также было выполнено МРТ исследование на магнитных томографах «Магнетом Визион» 0,5 Т и 1,5 Т при локализации процесса в околоносовой пазухе у 245 (63 %) больных и первичной локализации опухоли в орбите у 134 (38 %).

Распространенность опухолевого процесса в прилежащие структуры определялась у 486 (65 %). В частности, распространение опухоли с первичной локализацией в околоносовой пазухе было у 296 (77 %), с первичной локализацией процесса в орбите — у 160 (45 %) пациентов.

Морфологическая верификация процесса проведена у всех больных в результате хирургического вмешательства или цитологического обследования больного.

Гистологическое исследование в околоносовой пазухе выявило 296 случаев рака, 58 саркомы, 32 эстезионейробластомы.

С первичной локализацией опухоли в орбите рак обнаружен у 104, саркома — у 182, меланома — у 29, аденокарцинома — у 39 больных. При помощи РКТ-исследования была определена степень распространения саркомы и аденокарциномы по системе TNM: стадия T4 саркомы орбиты — у 52 % больных, а аденокарциномы слезной железы — у 60 %.

В случае распространенности процесса для визуализации внутрикраниальной части опухоли при КТ-исследовании необходимо обязательно выполнять внутривенное рентгеноконтрастное усиление, а также анализ структуры опухоли в интракраниальном направлении с места первичной локализации.

Оптимальная структура интегративного алгоритма диагностики больных первичной локализацией опухоли в околоносовой пазухе состоит из последовательности клиничко-рентгенологического исследования > КТ > МРТ исследований. При первичной локализации опухоли в орбите и распространении процесса начинают с клиничко-рентгенологического исследования > МРТ > РКТ исследований.

Достоверная топографо-анатомическая диагностика возможна при исследовании по алгоритму МРТ+КТ с учетом клинической симптоматики. Оптимальный диагностический алгоритм обследования больных с первичной локализацией опухоли в орбите начинается с клиничко-рентгенологического исследования > МРТ > КТ, при возникновении первичной патологии в околоносовой пазухе: с клиничко-рентгенологического исследования, а затем КТ и МРТ.

Определение объективных показателей эффективности использования данных методов стало возможным в результате анализа данных КТ и МРТ диагностики и сопоставления их с результатами гистологической верификации.

Чувствительность диагностики злокачественной опухоли околоносовой пазухи: при КТ составила 91 %, при МРТ — 85 %; специфичность КТ — 94 %, а для МРТ — 92 %.

Чувствительность при диагностике злокачественной опухоли орбиты: при КТ была 79 %, а для МРТ — 94 %; специфичность — 94 и 92 % соответственно.

Таким образом, повысит эффективность топической и дифференциальной диагностики злокачествен-

ной опухоли околоносовой пазухи и орбиты возможно в результате использования последовательно КТ- и МРТ-методов диагностики.

В.П. Баштан, В.Ф. Почерняева,  
Л.О. Лимар, А.П. Кравцова,  
В.Ю. Марченко, К.В. Гайовий

*Українська медична стоматологічна академія (Полтава),*

*Полтавський обласний клінічний онкологічний диспансер*

### **Застосування променевої терапії у комбінованому та комплексному лікуванні метакронних полінеоплазій грудної залози**

### **The use of radiation therapy in multimodality and combination treatment for metachronic breast polyneoplasia**

В Україні з року в рік залишається стабільно високою захворюваність на рак. За даними національного Канцер-реєстру, аналіз динаміки ураження населення України злоякісними новоутворами свідчить про зростання рівня захворюваності за 1993—2003 рр. від 307,4 до 325,0 на 100 тис. населення, або на 5,7 %, тобто щорічний приріст рівня захворюваності складає 0,6 %. Протягом зазначеного періоду спостерігається тенденція до зниження смертності від раку з 199,8 до 185,5 на 100 тис. населення (на 7,2 %).

Сучасні досягнення хірургічного, комбінованого та комплексного лікування дозволили подовжити тривалість життя та безрецидивний період у хворих на рак. Але поряд з цим збільшилися потенційні можливості виникнення другої, а іноді й третьої злоякісної пухлини в одному організмі (полінеоплазій) [1, 2]. Такі випадки реєструються в усіх областях України і є важливою проблемою клінічної та експериментальної онкології. Накопичення даних дозволяє вивчати особливості виникнення і перебігу полінеоплазій [3, 4].

За даними різних авторів, полінеоплазії складають від 1,3 до 6 % загальної кількості злоякісних новоутворів [5—7]. Останнім часом спостерігається значне збільшення кількості пацієнтів з первинно-множинними злоякісними пухлинами (ПМЗП). Захворюваність за 3 роки зросла на 64,4 %, а ризик виникнення ПМЗП — на 25,5 % [6, 8, 9].

При вивченні онкозахворюваності можна помітити, що кількість хворих при метакронному виявленні ПМЗП зросла з 0,68 до 2,1 % (у 3 рази), а при синхронному — від 0,13 до 0,73 % (у 5,6 рази). У жінок, на відміну від чоловіків, переважають гормонозалежні пухлини (75 %) [8, 10, 11].

Ще кілька десятиліть тому виявлення другої злоякісної пухлини було протипоказанням до радикального лікування. Тепер ситуація докорінно змінилася.

У зв'язку з різноманітністю варіантів поєднання метакронних і синхронних пухлин потрібен ретельний диференційований підхід до лікування кожного конкретного пацієнта [12]. Сучасні методи діагностики і збагачення хірургічного лікування сприяють розширенню показань до радикальних операцій і збереженню функції органів.

З погляду методичних підходів при синхронних і метакронних ПМЗП існують відмінності, які впливають на лікувальну тактику. При встановлених метакронних новоутворах необхідно ретельно оцінити результати терапії першої пухлини, врахувати функціональні та органічні порушення, які виникли під час попереднього лікування. При повній ремісії після такого лікування першої пухлини без функціональних та органічних порушень до терапії метакронної пухлини слід ставитися як до первинної [2, 8, 11, 12].

Великі перспективи лікування полінеоплазій пов'язані із застосуванням різних видів іонізуючого випромінювання, підвищенням ефективності променевої терапії (ПТ) із використанням радіомодифікаторів, що дає змогу розширити радіотерапевтичний інтервал [7, 12].

Метою нашої роботи було виявити основні ознаки виникнення і розвитку полінеоплазій у жінок Полтавського регіону з локалізацією першої злоякісної пухлини у грудній залозі (ГЗ), проаналізувати етапи лікувальних заходів і можливості застосування променевих методів лікування. Для спеціальних методів дослідження виділена група хворих з поєднаннями раку ГЗ як першої пухлини і метакронних злоякісних пухлин геніталій.

Ми провели ретроспективний аналіз історій хвороби жінок з первинно-множинними злоякісними пухлинами, які перебували та перебувають на обліку у Полтавському обласному клінічному онкологічному

диспансері за період з 1975 до 2004 рр. Реєстрацію хворих проводили згідно з рекомендаціями Міжнародного агентства з вивчення раку (IARC) та Міжнародної асоціації ракових реєстрів (IARC) 1995 року. Усі хворі на полінеоплазії проходили повне клініко-лабораторне та інструментальне дослідження. В усіх випадках діагнози були верифіковані, а полінеоплазії гістологічно обґрунтовані.

Про розподіл хворих з метакронними полінеоплазіями ГЗ можна судити з таблиці.

За згаданий період часу було виявлено 195 випадків метакронних полінеоплазій у жіночого населення Полтавської області з локалізацією першої пухлини у ГЗ. Найбільші групи складають хворі з поєднанням РГЗ і раку: тіла матки — 35 випадків (17 %); яєчників — 30 випадків (15 %), колоректального раку — 33 випадки (16 %), шлунка — 24 випадки (12 %), шкіри — 17 випадків (8 %), шийки матки — 11 випадків (5 %). Променева терапія як компонент комбінованого та комплексного лікування РГЗ проведена 133 пацієнткам (68 %), а при лікуванні другої (метакронної) злоякісної пухлини — 49 (25 %). Зменшення кількості хворих, які підлягали променевому впливу під час лікування пухлин іншої локалізації, пояснюється особливостями лікувальної тактики.

До групи дослідження було віднесено 76 жінок з поєднанням РГЗ як першої пухлини з метакронними злоякісними пухлинами геніталій, що складає 39 % від загальної кількості метакронних полінеоплазій ГЗ. Серед них перше місце посідає поєднання РГЗ з новоутворами тіла матки, друге — з раком яєчників, третє — з раком шийки матки.

При встановленні діагнозу РГЗ вік хворих дорівнював 39–69 років (в середньому 53, 3 р.), інтервал виникнення другої злоякісної пухлини в тілі матки —

Розподіл хворих з метакронними полінеоплазіями ГЗ

Локалізація злоякісної пухлини, РГЗ + рак	Кількість хворих				
	загальна	які отримали ПТ при лікуванні першої злоякісної пухлини		які отримали ПТ при лікуванні другої злоякісної пухлини	
		абс.	%	абс.	%
Тіла матки	35	27	77	18	51
Яєчників	30	21	70	2	6
Шийки матки	11	8	72	8	72
Колоректальної ділянки	33	24	72	5	15
Шлунка	24	16	66	–	–
Легенів	10	7	70	1	10
Нирки	6	5	83	3	50
Сечового міхура	3	–	–	–	–
Шкіри	17	8	47	8	47
Щитоподібної залози	8	6	75	2	25
Підшлункової залози	8	5	62	–	–
РГЗ + гемобластози	10	6	60	2	20
Разом	195	133	68	49	25

7,7 р., у шийці матки — 8,9 р., в яєчниках — 9,1 р. Середній вік хворих при виявленні другої пухлини — 61,8 р. У 78 % осіб РГЗ виявлено в І, ІА, ІБ, ІІА стадіях (Т1N0M0, T0–1N1M0, T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0, T0–2N2M0, T3N1–2M0). Переважною гістологічною структурою РГЗ була інфільтративна карцинома, раку тіла матки — аденокарцинома різного ступеня диференціювання, раку шийки матки — плоскоклітинний рак, раку яєчників — низькодиференційований рак та аденокарцинома.

Променеву терапію при РГЗ застосовували у 71 % випадків, 68 % хворих отримали передопераційне опромінювання. Лікування виконували на гамма-терапевтичних апаратах АГАТ-С, АГАТ-Р1 за загальноприйнятими стандартизованими методиками залежно від ступеня поширеності злоякісної пухлини. Використовували методики звичайного фракціонування дози (РОД — 2 Гр, СОД — 45–50 Гр), середнього фракціонування (триденне, п'ятиденне опромінювання ГЗ та зон регіонарного метастазування з виконанням оперативного втручання у перші 72 доби після опромінення), великого фракціонування (РОД 10 — 13 Гр). Під час проведення післяопераційного опромінення використовували звичайне фракціонування до СОД 45 Гр.

При раці тіла матки ПТ застосовували переважно у післяопераційний період в обсязі дистанційної ПТ (РОД 2 Гр, СОД 40–44 Гр на т. В) і поєднаної ПТ (дистанційна гамма-терапія та контактна ПТ на апаратах АГАТ-В, АГАТ-ВУ до СОД 25–30 Гр).

При встановленні діагнозу рак шийки матки у 60 % хворих лікування виконано в обсязі самостійного курсу поєднаної ПТ терапії. На І етапі опромінювання проводили з двох протилежних полів, РОД 2 Гр до СОД 16 Гр. На ІІ етапі дистанційну ПТ виконували за 4-пільною методикою, чергуючи з контактною ПТ. Останню проводили 2 рази на тиждень, РОД 5 Гр. Сумарні дози від двох компонентів променевого лікування складала: на т. В 50–55 Гр, на т. А 70–80 Гр, 2 хворим проведено паліативну дистанційну гамма-терапію.

Лікувальна тактика при раці яєчників складалася із застосування хемотерапевтичного та оперативного лікування у різній послідовності. У 6 % хворих було виконано ПТ. Слід зазначити, що 8 пацієнток із наявністю другої злоякісної пухлини відмовилися від лікування.

Таким чином, при метакронних злоякісних новоутворах необхідно ретельно оцінити результати лікування першої пухлини, врахувати функціональні та органічні порушення, які виникли під час попереднього лікування, приділити більшу увагу появі слабвиражених симптомів і детально провести діагностичні заходи. При повній ремісії після первинного лікування першої пухлини без функціональних та органічних порушень до метакронної пухлини слід підходити як до первинної.

З метою оптимізації ПТ у хворих як із солітарними злоякісними пухлинами, так із ПМЗП, вважаємо за доцільне під час проведення ПТ включати до комплексу лікування препарати з радіопротекторною дією переважно природного походження.

## Література

1. Бехтерева С.А., Важенін А.В. // *Акуш. и гинекол.* — 1997. — № 4. — С. 54–57.
2. Бохман Я.В., Лившиц М.А., Винокуров В.Л., Чкуасели Г.Г. *Новые подходы к лечению гинекологического рака.* — СПб, 1993.
3. Харченко В.П., Галил-Оглы Г.А., Гуревич Л.А. // *Вопр. онкол.* — 1999. — Т. 45, № 2. — С. 179–182.
4. Peloquin A., Falardeau M. et al. // *Can. J. Surg.* — 1992. — Vol. 35. — P. 481–485.
5. Абдурасулов Д.М. *Основные принципы лечения, прогнозирования и реабилитации больных с первично-множественными злокачественными опухолями.* — Ташкент, 1982.
6. Бохман Я.В., Рыбин Е.П., Максимов С.Я. и др. // *Вопр. онкол.* — 1996. — Т. 42, № 5. — С. 61–62.
7. Попова Т.Н. *Диагностика и лечебная тактика у больных с первично-множественными синхронными опухолями: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002. — 52 с.*
8. Куликов Е.П., Лебедев А.М., Антонова Т.П., Пименов И.В. // *Рос. онкол. журн.* — 1998. — № 5. — С. 39–41.
9. Соркин В.М. // *Онкол.* — 2000. — Т. 2, № 3. — С. 157–161.
10. Семиглазов В.Ф., Бохман Я.В. *Гормоназависимые опухоли: Патогенетические подходы к профилактике и ранней диагностике и онкологической компонент диспансеризации населения.* — Л., 1985. — С. 121–127.
11. Семикоз Н. // *Практ. мед.* — 1997. — № 5–6. — С. 69–71.
12. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х. *Первично-множественные злокачественные опухоли.* — М.: Медицина, 2000. — 336 с.

А.В. Бомбін, Г.П. Потєбня

Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова,

Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології

ім. Р.Є. Кавецького

НАН України (Київ)

### **Застосування протипухлинної автовакцини, виготовленої на основі лектину *B.subtilis* B-7025**

**у лікуванні хворих на злоякісні пухлини головного мозку**

### **The use of antitumor autovaccine produced from *B.subtilis* B-7025 lectin in treatment of brain malignancy**

Нині в усіх країнах світу відзначається зростання онкозахворюваності. Частка пухлин головного мозку (ПГМ) серед них невелика (0,7–1,5 %), але висока летальність, інвалідизація хворих, значні соціальні та матеріальні збитки визначають актуальність даної проблеми. Найчастіше зустрічаються ПГМ у дорослих, в основному це злоякісні гліальні пухлини, їх пи-

тома вага складає приблизно 35 %. В 2003 р. у Дніпропетровській області виявлено 142 хворих на ПГМ, з них 85 жінок та 57 чоловіків. Менше року після встановлення діагнозу прожили у 2002 році 72,9 %.

Сучасна терапевтична стратегія лікування гліом основана на хірургічному видаленні пухлини з подальшим проведенням хемо- (ХТ) і променевої терапії (ПТ). Застосування ПТ з сумарною осередковою дозою 60 Гр дозволяє продовжити життя хворих від 4 до 12 міс. Хемотерапія препаратами нітрососечовини сприяє збільшенню виживаності хворих лише з хемочутливими варіантами злоякісних гліальних пухлин, які, за даними різних авторів, визначають у 25,0–33,9 % пацієнтів. При цьому застосування ХТ не збільшує виживаності таких пацієнтів.

Серед нових методів, таких як генна і вірусна технології, антиангіогенна терапія, особливе місце посідають імунотерапевтичні підходи, що визначається їх відносною фізіологічністю, окресленою теорією «імунологічного контролю», згідно з якою у нормі пухлинні клітини виявляються і знищуються імунною системою. Іншою позитивною рисою імунотерапевтичних підходів є їх поєднання з іншими традиційними методами, а також здатність компенсувати імунodefіцитні стани.

Використання протипухлинної автовакцини (ПАВ), розробленої в ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАНУ, дозволило збільшити виживаність хворих з пухлинами шлунка, легені, грудної залози, ободової та прямої кишок. Усе це стало підґрунтям для застосування ПАВ при лікуванні хворих з ПГМ.

Завдання дослідження — довести, що застосування протипухлинної автовакцини в комбінованому лікуванні є безпечним, а також оцінити розподіл хворих за різними показниками при злоякісних ПГМ.

За 2002–2004 рр. в 2-му нейрохірургічному відділенні Дніпропетровської обласної лікарні курс лікування ПАВ, виготовленої в ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАНУ, отримали 36 хворих.

Застосовані ПАВ готували з автологічних пухлинних клітин, отриманих з резектованої пухлини. Після хірургічного втручання в стерильних умовах з пухлинного осередку видаляли шматок пухлинної тканини масою до 3–5 г. Тканину брали в найбільш активній периферичній ділянці пухлини й зберігали при температурі  $-18^{\circ}\text{C}$ . При виготовленні вакцини в день операції матеріал тримали в холодильнику при температурі  $4^{\circ}\text{C}$ .

Під час приготування ПАВ розморожену пухлинну тканину одного хворого в стерильних умовах при кімнатній температурі вміщували в чашку Петрі й заливали стерильним ізотонічним розчином натрію хлориду (рН 7,2), який містить 2 мг/мл гентаміцину. Через 20–30 хв пухлинну тканину ретельно очищували від некротичних ділянок, тричі промивали новими порціями ізотонічного розчину і відбирали 1,5–1,8 г однорідної пухлинної тканини, яку надалі в стерильних умовах механічно подрібнювали ножицями. Одержану масу переносили в пробірку і додавали 15–

18 мл розчину цитотоксичного лектину *V.subtilis* В-7025. Пробірку струшували для однорідного змішування і вміщували у термостат при температурі  $37^{\circ}\text{C}$ , кожні 15–20 хв суміш додатково струшували. Через 2 год проводили мікроскопічний контроль ПАВ при вітальному забарвлюванні клітинної суспензії 0,1 % розчином конго-рот і робили посіви на м'ясо-пептонний бульйон і м'ясо-пептонний агар для визначення її стерильності.

Як ПАВ використовували надосадову рідину після центрифугування при 500 об/хв протягом 3 хв. Готову вакцину стандартизували відносно білка (3–4 мг/мл), визначаючи його рівень за допомогою методу О.Н. Lowry. Автовакцину розливали по 3 мл в 5 стерильних пеніцилінових флаконів, які герметично закупорювали, підписували, заморожували і зберігали при температурі  $-18^{\circ}\text{C}$ – $-20^{\circ}\text{C}$ . Відповідний флакон розморожували безпосередньо перед введенням хворому.

Вакцина не містить консервантів, нетоксична. Залежно від гістогенезу пухлинної тканини приготування ПАВ містить 3–4 імунологічно активних білки (антигени) з молекулярною масою 40–70 кДа. Ці антигени були виявлені методом імуноблотингу за допомогою автологічних сироваток крові хворих до оперативного втручання і після закінчення імунізації.

Починаючи з 25–30-ї доби після операції вводили ПАВ. Курс вакцинотерапії складався з 3 підшкірних ін'єкцій (по 3 мл) з тижневим інтервалом. Ревакцинацію проводили двічі шляхом однократного введення 3 мл автовакцини через 1 та 3 міс. після останньої вакцинації. Сумарна доза ПАВ відносно білка складала 45–60 мг.

Проаналізовано результати лікування 15 хворих (у всіх отримано письмовий дозвіл на лікування). Всім було проведено хірургічне видалення ПГМ. Характеристики хворих представлені в табл.1–4.

Таблиця 1

Розподіл хворих за віком

Вік, років	Кількість хворих
20–29	3
30–39	4
40–59	7
60–70	1

Таблиця 2

Розподіл хворих за локалізацією пухлини

Локалізація (частка ГМ)	Кількість хворих
Права потилична	1
Ліва скронева	1
Ліва лобна	3
Права лобна	2
Права скронева	4
Права скронево-тім'яна	2
Задня скронево-тім'яна	2

Таблиця 3

Розподіл хворих  
за групою крові та резус-фактором

Група крові	Кількість хворих	Rh+	Rh-
O(I)	1		1
A(II)	5	4	1
B(III)	5	4	1
ab(IV)	4	3	1

Таблиця 4

Характер видалення пухлини  
при операції

Об'єм видалення пухлини при операції	Кількість хворих
Тотально	9
Субтотально	5
Частково	1

Результати дослідження характеру побічних ефектів автовакцини представлено в табл. 5. Побічні ефекти були нетривалі та минали без ускладнень.

Таблиця 5

Побічна дія	Кількість хворих, п/%
Пірогенні реакції транзитного типу (підвищення температури тіла до 37,5–37,8° С протягом 4–6 годин)	3/20
Біль у місці ін'єкції протягом 6–12 годин	4/26

Характер побічних ефектів автовакцини

Всі хворі в подальшому отримали післяопераційний курс ПТ по 2 Гр на добу, СОД 60–65 Гр і через 1 міс. — курс лікування протипухлинною автовакциною.

Вважаємо доцільним продовжити вивчення ефективності ПАВ у комбінованому та комплексному лікуванні ПГМ.

## Література

1. Розуменко В.Д., Главацький О.Я., Хмельницький Г.В. // Онкол. — 2000. — Т. 2, № 4. — С. 275–281.
2. Потебня Г.П., Скляр С.Ю., Бендюг В.В. та ін. // Укр. хіміотер. журн. — 2003. — № 2. — С. 49–52.
3. Практическая нейрохирургия /Под ред. Б.В. Гайдара. — СПб: Гиппократ, 2002. — 420 с.
4. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Е.Л. та ін. Бюл. Національного канцер-реєстру України. — К. — 110 с.
5. Walker M.D., Alexander E.Jr., Hunt W.E. et. al. // J.Neurosurg. — 1979. — Vol. 49. — P. 333–343.

Г.В. Бондар, Ю.В. Думанський,  
Н.Г. Семікоз, Л.Н. Кузнецова,  
Н.Т. Нільсен

Донецький обласний протипухлинний центр,  
Донецький державний медичний університет  
ім. М. Горького

## Злоякісні новоутвори в Донецькій області (1999–2003 рр.) Malignant tumors in Donetsk region (1999–2003)

Оцінка захворюваності на злоякісні новоутвори в динаміці важлива для прийняття управлінських рішень, спрямованих на подальше удосконалення і розвиток онкологічної служби.

Традиційні методи математичної статистики, використовувани в медицині, дозволяють охарактеризувати зміни, що відбулися, й простежити їх спрямованість.

Раніше нами була вивчена динаміка захворюваності на злоякісні новоутвори населення Донецької області за 30-річний період з 1969 по 1998 р. включно. Протягом цього часу мала місце стабільна тенденція до зростання (2,0 % щорічно), хоча темпи приросту в останнє десятиліття (0,9 %) значно знизилися порівняно з попередніми роками (3,5 %). Загалом кількість знову зареєстрованих випадків і рівень захворюваності на 100 тис. населення збільшився порівняно з 1969 р. на 45–46 %. У структурі захворюваності чоловіків упродовж усього періоду на перше місце вийшов рак легені, на друге — рак шлунка, на третє — рак шкіри, а в жінок відбулися зміни, й у 1998 р. перше місце замість раку шийки матки посів рак грудної залози, друге — рак тіла матки замість раку шлунка і третє — рак шкіри.

Порівняння показників 1998 р. з показниками 2003 р. показало, що за 5-річний період, що включає в себе 1999–2003 рр., також відбулися деякі зміни в динаміці захворюваності на злоякісні новоутвори. Якщо до 1999 р. мало місце неухильне зростання, то з 1999 по 2003 рік можна говорити про стабілізацію рівня захворюваності, тому що середньорічний темп приросту становить лише 0,058 %.

Захворюваність на злоякісні новоутвори в чоловіків, як і в попередні роки, була вище, ніж у жінок, але різниця між показниками поступово зменшується. Якщо даний показник серед чоловіків у 1998 р. перевищував захворюваність у жінок майже на 14 %, то в 2003 р. — тільки на 9 %. Водночас у динаміці з 1999 по 2003 р. простежується чітка тенденція до зниження захворюваності на злоякісні новоутвори в чоловіків (середньорічний темп зниження 0,6 %) і зберігається тенденція до зростання в жінок (0,5 %).

Як у 1998 році, так і в наступні роки у структурі захворюваності в чоловіків незмінно перші три місця належать раку легені, шлунка, шкіри. Питома вага цих локалізацій у 2003 р. була відповідно 23,6, 11,2 і 7,2 %. Але в порівнянні з 1998 р. цей показник став

менше на 1,8 % при раці легені, на 0,3 % при раці шлунка, на 1,3 % при раці шкіри. Збільшилася частка раку передміхурової залози з 5,3 % (1998 р.) до 6,6 % (2003 р.), який, як і прогнозувалося, зайняв у 2003 році більш високе 4-те рангове місце, перемістивши на 5-те місце рак ободової кишки, але при цьому питома вага цієї локалізації дорівнює 6,2 % (2003 р.) замість 5,1 % (1998 р.).

Шосте і сьоме місця, як і раніше, займають рак сечового міхура — 5,4 % (1998 р. — 5,1 %) і рак прямої кишки — 4,4 % (1998 р. — 4,3 %). На 8-му місці в 2003 р. рак нирки — 4,1 %, що у 1998 р. займав 10-те і становив 3,1 % від усіх пухлин у чоловіків. На 9-му місці рак підшлункової залози — 3,8 % (1998 р. — 4,0 %, восьме місце) і 10-те посідає рак гортані — 3,2 % (1998 р. — 3,4 %, дев'яте місце).

У жінок пухлини, що займали лідируючі позиції в 1998 році, залишилися на своїх місцях і в 2003 році: на 1-му місці — рак грудної залози (20,5 %), на 2-му — рак шкіри (9,6 %), на 3-му — рак тіла матки (8,6 %), на 4-му — рак шлунка (7,4 %), на 5-му — рак ободової кишки (7,2 %). Згодом відзначені деякі зміни: на 6-те місце, замість восьмого, піднявся рак шийки матки — 6,2 % (1998 р. — 6,0 %). Слід зазначити, що за результатами попередніх досліджень, 1979–1998 роки характеризувалися підвищенням захворюваності на рак шийки матки. Тривала тенденція до зростання призвела до того, що ця хвороба знову займає одне з провідних рангових місць у структурі захворюваності на злоякісні новоутвори в жінок. На 7-ме місце в 2003 р. перемістився рак яєчників — 5,3 %, який у 1998 р. займав 6-те місце — 5,9 %; на 8-ме — рак прямої кишки — 4,6 %, що був на 9-му, — 4,1 % і на 10-му залишився рак підшлункової залози — 3,1 % (1998 р. — 3,2 %).

Рак легені в чоловіків, який серед новоутворів трапляється найчастіше, зберігає тенденцію до зниження: показник у 1998 р. дорівнював 92,0, а в 2003 р. — 82,0 на 100 тис. чоловічого населення. При раці шлунка до 1998 р. формувалася тенденція до зниження захворюваності, а період з 1999 р. по 2003 р. вона характеризується стабілізацією показника як у чоловіків, так і в жінок, що становить 38,0 і 23,0 на 100 тис. відповідного населення. Високі темпи приросту зберігає рак грудної залози, показник захворюваності при якому досяг у 2003 р. 62,0 на 100 тис. жінок (1998 р. — 58,0).

Триває зростання захворюваності на рак передміхурової залози. При цьому відзначається збільшення середньорічних темпів приросту: до 1998 р. у середньому щороку на 5,3 %, а з 1999 по 2003 р. — на 7,7 %.

Високе рангове місце в 2003 р. займає рак тіла матки, для якого також характерна тенденція до зростання при середньорічному темпі приросту 2,7 % з 1999 по 2003 р.

Збільшується кількість захворювань на рак шийки матки. І хоча середньорічний темп приросту про-

тягом 1999–2003 р. невисокий і дорівнює 0,7 %, він дещо збільшився порівняно з періодом до 1999 р. (0,5 %).

Таким чином, у 2003 році перші місця у структурі захворюваності на злоякісні новоутвори займають рак легені, грудної залози, шлунка, шкіри, тіла матки. Високі темпи приросту раку передміхурової залози змушують вважати, що найближчими роками він поширюватиметься стабільно. Це відповідає загальній тенденції зростання захворюваності на рак даної локалізації в більшості розвинутих країн.

Г.В. Бондар, Ю.В. Думанський,  
Н.Г. Семікоз, І.І. Фефелова, Н.Т. Нільсен

*Донецький обласний протипухлинний центр,  
Донецький державний медичний університет  
ім. М. Горького*

### **Консервативна променева терапія раку шлунка**

### **Conservative radiation therapy for gastric carcinoma**

Рак шлунка (РШ), незважаючи на тенденцію до зниження, займає провідне місце в структурі захворюваності на злоякісні новоутвори, оскільки кількість осіб, які вперше захворіли, залишається досить високою. Лише в Донецькій області щороку реєструється близько 1400 первинних хворих. Через різні причини лікування в радикальному об'ємі вдається провести у 20 % з них, тобто виконати гастректомію чи резекцію шлунка уявляється можливим приблизно 250 хворим. При цьому майже 1000 первинних хворих щорічно потребують консервативної терапії (КТ).

Питання про ефективність та доцільність променевої терапії (ПТ) при РШ як консервативного методу залишається відкритим. Тому зробили спробу оцінити ефективність ПТ у хворих, які одержували КТ.

З 1996 по 2004 р. у Донецькому обласному протипухлинному центрі КТ з приводу РШ отримували понад 2000 пацієнтів. У дослідження, в яке ввійшли лише хворі на РШ з морфологічно підтвердженим діагнозом та які не мають пухлин інших локалізацій, включені 995 хворих, з них 643 (64,6 %) чоловіки та 352 (35,4 %) жінки. Результати лікування вивчені залежно від ряду прогностичних факторів.

Променеву терапію отримали 185 (1-ша група), хемотерапію — 402 (2-га група) та симптоматичне лікування — 408 (3-тя група) пацієнтів. Середній вік хворих досліджуваних груп практично не відрізнявся і складав  $58,2 \pm 0,2$  р. в 1-й групі,  $56,3 \pm 0,4$  р. — в 2-й,  $59,0 \pm 0,6$  р. — в 3-й групі.

Морфологічна структура пухлин виглядає так. На першому місці — аденокарцинома —  $58,9 \pm 1,6$  %, на другому — недиференційований рак —  $39,0 \pm 1,5$  %, потім плоскоклітинний рак —  $1,9 \pm 0,4$  % та неепіте-

ліальні пухлини —  $0,2 \pm 0,1$  %. Найчастіше аденокарцинома траплялася у хворих, які отримували ПТ —  $65,4 \pm 3,5$  %, дещо рідше — серед тих, хто отримував хемотерапію —  $61,9 \pm 2,4$  % та ще рідше серед тих, хто отримував симптоматичне лікування —  $52,9 \pm 2,5$  %. Недиференційований рак був більше поширений у хворих 3-ї групи —  $45,6 \pm 2,5$  %. В 1-й та 2-й групах він складав  $37,3 \pm 2,4$  % пацієнтів відповідно.

У більшості пацієнтів, які отримували КТ, був поширений пухлинний процес. У 1-й групі віддалені метастази (M1) виявлені майже у половини хворих —  $48,6 \pm 3,7$  %. В 2-й та 3-й групах відповідно  $77,9 \pm 2,1$  та  $75,5 \pm 2,1$  %.

Середня тривалість життя хворих, які отримали ПТ, склала 12,7 міс., а хемотерапію — 4,4 міс. і тих, які отримали лише симптоматичне лікування — 2,9 міс. У випадку відсутності M1 середня тривалість життя у хворих, які отримували ПТ, склала 17,4 міс., у тих, хто отримував хемотерапію — 5,0 міс. та симптоматичну терапію — 7,3 міс.

Великий вплив на середню тривалість життя справляє морфологічна будова пухлини. Так, після ПТ при аденокарциномі вона склала 16,1 міс., при недиференційованому раці — 8,4 міс., при плоскоклітинному — 6,7 та при лейоміосаркомі — 7,2 міс. При аденокарциномі в разі відсутності M1 середня тривалість життя значно більша, ніж при їх наявності (27,4 та 8,1 міс. відповідно). При недиференційованому раці істотної різниці у величині цього показника не виявлено: середня тривалість життя без M1 склала 7,7 міс., а з віддаленими метастазами — 9,3 міс.

Після хемотерапії середня тривалість життя залежить від морфологічної структури лише за відсутності M1: при карциномі вона дорівнювала 6,7, при недиференційованому раці — 1,2 міс. За наявності M1 цей показник не залежить від морфологічної структури пухлини: при аденокарциномі він дорівнював 4,1, а при недиференційованому раці — 4,6 міс.

У пацієнтів, які отримали лише симптоматичну терапію, істотних відмінностей у тривалості життя залежно від гістологічної структури пухлини не виявлено.

Отримані нами попередні результати свідчать про те, що ПТ при консервативному РШ є ефективнішою, ніж хемотерапія, особливо у випадку відсутності M1 та дозволяє в понад 4 рази збільшити середню тривалість життя порівняно з групою хворих, яким спеціальну терапію не проводили. Подальше вивчення взаємозв'язку різних прогностичних факторів дозволить більш чітко сформулювати показання до застосування ПТ при РШ.

Г.В. Бондар, Н.Г. Семікоз, В.Х. Башеев, С.Е. Золотухін, Є.І. Осауленко, Ю.В. Тюменцева, А. Понсе Прадо

*Донецький обласний протипухлинний центр, Донецький державний медичний університет ім. М. Горького*

### **Спеціальне лікування неоперабельних хворих на поширений рак прямої кишки**

### **Special treatment of unresectable disseminated rectal cancer**

Останні десятиріччя характеризуються невинним зростанням захворюваності на рак прямої кишки (РПК). Від 70 до 80 відсотків уперше зареєстрованих хворих мають поширену III–IV стадію процесу. У понад 50 % таких пацієнтів виявляють метастатичне ураження печінки, у 20 % — інші локалізації віддалених метастазів. Від 20 до 40 відсотків пацієнтів мають ще й місцево-нерезектабельну форму пухлини. Все це зумовлює неоперабельність більшості хворих уже на момент встановлення діагнозу. Єдиним методом лікування в таких випадках залишається паліативна хемотерапія 5-фторурацилом, яку останнім часом доповнюють лейковорином. Можливість застосування променевої терапії (ПТ) вкрай обмежена через панівне ставлення до локального йонізуючого впливу як неефективного при дисемінованих формах пухлинного процесу прямої кишки. Однак отримані дані про середню тривалість життя в цих випадках у межах 8–12 міс. незадовільні, у зв'язку з чим пошук нових способів паліативного лікування триває. Не продемонстрували на сьогодні відчутного прориву в лікуванні первинного нерезектабельного РПК й препарати нового покоління — «Кампто», «Елоксатин», «Кселода» та інші, що якнайкраще дозволяють досягти 15–16-місячної виживаності.

Метою нашої роботи став пошук найефективніших схем спеціального лікування неоперабельних хворих на РПК.

У дослідження включені 609 пацієнтів з різними формами поширення пухлинного процесу, яким через виражені місцево та віддалене ураження було відмовлено в радикальному хірургічному лікуванні. Діагноз встановлювали як при пробних (діагностичних) лапаротоміях, так і з використанням традиційних рутинних методів діагностики: рентгено-, сонографії та комп'ютерної томографії. Обов'язковим було ректальне дослідження та ректороманоскопія з морфологічним підтвердженням діагнозу.

Основна питома вага припала на пацієнтів з поширеним місцевим та віддаленим розповсюдженням пухлинного процесу прямої кишки — 310 (50,9 %). Імобільні місцевопоширені пухлини без віддалених метастазів склали 157 (25,8 %) спостережень. Мобільні пухлини з віддаленим метастатичним процесом діагностовані в 142 (23,3 %) випадках. Тео-

ретично найоптимальнішим для оцінки результатів лікування став би окремий аналіз показників залежно від форми поширення пухлини. Однак на практиці реалізація подібного підходу виявилася складною через сумнівну вірогідність такого аналізу через численні істотні заперечення. Як показало динамічне спостереження, ймовірність розвитку масивної місцево-нерезектабельної пухлини без віддаленого метастазування в більшості випадків є досить умовною. Незважаючи на відсутність ознак віддалених метастазів після рутинних методів діагностики при таких великих пухлинних ураженнях швидше можна припустити, ніж заперечити наявність дисемінованих ракових комплексів. Свідченням цього в нашому дослідженні стала візуалізація віддалених метастазів у більшості з 157 спостережень іммобільної місцевопоширеної форми через короткі проміжки часу від початку лікування. У зв'язку з такими обставинами ми вважали доцільним оцінювати результати лікування в загальній групі неоперабельних хворих.

При розподілі за статтю відзначено превалювання хворих чоловіків над жінками — 348 (57,1 %) та 261 (42,9 %) відповідно, що пояснюється умовно несприятливою анатомічною будовою чоловічого малого таза й промежини. Серед пацієнтів найбільше було осіб похилого та старечого віку — 377 (51,9 %). Локалізація пухлини представлена у відділах прямої кишки приблизно рівною мірою: в нижньоампулярному — 176 (28,9 %), середньоампулярному — 147 (24,1 %), верхньоампулярному — 137 (22,5 %), ректосигмоїдному — 149 (24,5 %).

Відповідна патологія (257 нозологічних одиниць) відзначена у 178 (29,2 %) пацієнтів, причому у деяких зафіксовано 2 і більше захворювань. Ускладнений характер перебігу пухлинного процесу (159 ускладнень) зареєстровано у 138 (22,7 %) хворих, у деяких — 2 чи 3 патологічних стани. Це спонукало нас удаватися до симптоматичної допомоги, зокрема хірургічної. На догоспітальному етапі через ускладнений перебіг 41 (6,7 %) пацієнту були сформовані колостоми, на госпітальному — необхідність відключення пасажа кішечного вмісту виникла у 234 (38,4 %) хворих. Разом через ті чи інші причини різним симптоматичним операціям було піддано 359 (58,9 %) осіб.

Вид і доза спеціальних методів паліативного лікування відрізнялися залежно від характеру нерезектабельності пухлинного процесу, загального стану хворих, наявності ускладненого перебігу та інших чинників.

Обов'язковою була хемотерапія 5-фторурацилом. У 353 (58,0 %) спостереженнях, незалежно від характеру поширення пухлинного процесу, ми вважали можливим додатково застосовувати ПТ як загальноприйнятні дробно-протяжні курси. В 256 (42,0 %) випадках хемотерапія стала єдиним методом лікування. Отже, в дослідженні сформувалися дві самостійні групи: хемопроменевої та хемотерапії.

Крім цього, у 220 (36,1 %) хворих 5-фторурацил вводили ендолімфатичним шляхом, у 389 (63,9 %) — традиційним внутрішнім, що дозволило розглядати в досліджуваних групах окремі підгрупи залежно від способу введення препарату.

Таблиця 1

*Віддалена виживаність неоперабельних хворих на РПК залежно від режиму проведення хемопроменевої терапії*

Режим хемопроменевої терапії	Кількість хворих, n	Вживаність по роках				Середня тривалість життя
		1	2	3	5	
Послідовний ПТ → ХТ	162	34,00 ± 7,58	19,30 ± 6,58	15,00 ± 6,14	7,20 ± 4,84	1,31 ± 0,32
Паралельний ПТ + ХТ	191	41,20 ± 5,82	17,80 ± 5,83	9,60 ± 4,68	4,30 ± 3,41	1,27 ± 0,27
Разом	353	38,00 ± 5,25	18,40 ± 4,37	12,00 ± 3,80	5,60 ± 2,87	1,29 ± 0,27

Таблиця 2

*Ефективність хемотерапії в комплексному хемопроменевому впливі залежно від способу введення 5-фторурацилу*

Спосіб введення	Кількість хворих, n	Вживаність по роках				Середня тривалість життя
		1	2	3	5	
Внутрішній	215	37,80 ± 6,73	17,70 ± 6,81	9,30 ± 5,41	4,10 ± 3,91	1,23 ± 0,39
Ендолімфатичний	138	38,30 ± 8,38	18,90 ± 5,69	13,80 ± 5,18	6,50 ± 4,02	1,41 ± 0,34

Таблиця 3

*Ефективність паліативної хемотерапії неоперабельних хворих на РПК*

Шлях введення 5-фторурацилу	Кількість хворих, n	Вживаність по роках				Середня тривалість життя
		1	2	3	5	
Ендолімфатичний	82	23,40 ± 6,55	10,90 ± 5,24	9,00 ± 4,97	7,00 ± 4,60	1,04 ± 0,53
Внутрішній	174	15,50 ± 8,07	6,70 ± 5,87	3,30 ± 4,44	1,70 ± 3,24	0,80 ± 0,43
Разом	256	20,80 ± 5,16	9,50 ± 4,02	7,10 ± 5,66	5,00 ± 3,29	0,96 ± 0,35

Наявність численних спостережень цілеспрямованого застосування ПТ та хемотерапії при дисемінованих нерезектабельних формах є на сьогодні досить рідкісним явищем, оскільки вважають, що локальний променевий вплив на первинну пухлину є недоцільним при віддаленому метастазуванні. Серед 353 спостережень комплексного хемопроменевого впливу у 238 (67,4 %) випадках було вірогідне підтвердження віддаленої дисемінації до початку лікування. В більшості решти 115 віддалених метастази були знайдені в найближчому періоді спостереження. Слід підкреслити, що показання до призначення ПТ певною мірою мали суб'єктивний характер і залежали від ступеня поширення віддалених метастазів, вираженості ускладнень та захворювань, що супроводжують перебіг пухлинного процесу, чи загрози їх розвитку. За наявності несприятливих факторів, що погіршують загальний стан хворих, спеціальне лікування обмежувалося хемотерапією. У зв'язку з цим вважаємо некоректним проведення розширеного порівняльного аналізу ефективності хемопроменевого лікування та хемотерапії й передбачаємо можливість обмежитися лише вивченням віддалених результатів.

Серед 353 випадків паліативного комплексного хемопроменевого лікування в 162 (45,9 %) спостережень ПТ і хемотерапія проведені в послідовному режимі, в 191 (54,1 %) — паралельному (одномоментно). Слід підкреслити, що далі, після завершення хемопроменевої програми, в усіх випадках проводили підтримувальну хемотерапію.

Ми не побачили жодної значущої різниці у віддаленій виживаності та середній тривалості життя при двох режимах комплексного хемопроменевого впливу — послідовному чи паралельному (табл. 1).

Певна перевага одномоментного використання ПТ та ХТ для однорічного виживання повністю нівелювалася вже до 2-го року спостереження. Середня тривалість життя при двох режимах практично дорівнювала й коливалася в межах 1,3 р. (16 міс.). Останній показник абсолютно не поступається даним літератури про виживаність після застосування нових високоартісних препаратів — «Кампто», «Елоксатин», «Кселода» та ін. при поширених формах РПК.

При вивченні ефективності способу введення хемопрепаратів у комплексному впливі з ПТ ми побачили перевагу при ендолімфатичній хемотерапії, однак різниця між показниками статистично не вірогідна (табл. 2).

Поряд з цим середня тривалість життя при ендолімфатичному способі паліативного хемопроменевого лікування досягла 1,4 р. (17 міс.), що свідчить про досить високу ефективність.

У групі хворих із застосуванням лише хемотерапії у 82 (32,0 %) із 256 спостережень хемопрепарат вводили ендолімфатичним шляхом, у 174 (68,0 %) — традиційним внутрішнім (табл. 3).

В обох випадках була визначена досить низька ефективність паліативної ХТ 5-фторурацилом у неоперабельних хворих із дисемінованим РПК. При

внутрішній ХТ середня тривалість життя склала  $0,80 \pm 0,43$  р., при ендолімфатичній —  $1,04 \pm 0,53$  р., загальний показник виживаності після паліативної ХТ відповідав  $0,96 \pm 0,35$  р. Невисока вірогідність віддалених результатів, починаючи з 2-го року спостереження через незначну кількість виживших хворих не дозволяла зробити остаточний висновок про ефективність того чи іншого способу введення хемопрепарату. Взагалі, зважаючи на отримані результати застосування 5-фторурацилу в режимі паліативної ХТ, можна судити про його обмежену ефективність. Про це ж свідчать публікації останніх років, що спонукає здійснювати пошуки інших розв'язань даної проблеми.

Отже, аналіз результатів віддаленої виживаності неоперабельних хворих на дисемінований РПК показав перевагу комплексного хемопроменевого впливу порівняно з лише ХТ. Спільне використання ПТ та ХТ дозволило отримати середню тривалість життя 1,3 р. (16 міс.). Найефективнішою схемою комплексної паліативної ХПТ ми вважаємо поєднання променевого чинника та ендолімфатичної ХТ, середня тривалість життя при цьому досягла 1,41 р. (17 міс.). Отримані результати паліативної ХТ із застосуванням 5-фторурацилу, незалежно від способу введення, слід визнати незадовільними: загальна середня тривалість життя склала 0,96 р.

Г.В. Бондар, Н.Г. Семікоз,  
І.Є. Сєдаков, В.М. Смирнов,  
Р.В. Іщенко

*Донецький обласний протипухлинний центр*

### **Променева терапія в комплексному консервативному лікуванні місцевопоширеного раку грудної залози**

### **Radiation therapy in multimodality conservative treatment for local breast cancer**

Значимість проблеми в консервативному підході лікування РГЗ загалом важко переоцінити, оскільки протягом багатьох років хвороба лідирує в онкологічній захворюваності жіночого населення в усьому світі, і це причина десятків і сотень тисяч жіночих смертей щорічно. Особливого значення консервативне лікування РГЗ набуває в пацієнток із виявленими віддаленими метастазами або радикальним хірургічним утручанням.

Значний клінічний матеріал, накопичений у Донецькому обласному протипухлинному центрі (ДОПЦ), дозволив переглянути клінічний підхід до групи хворих на РГЗ, що категорично відмовляються від проведення радикального хірургічного лікування. Окрему групу склали первинно-неоперабельні пацієнтки з виявленими при первинному обстеженні віддаленими метастазами.

Актуальність пошуку нових методик у консервативному лікуванні РГЗ і особливо місцево-поширених форм набуває особливого значення через невтішні результати лікування даної категорії хворих навіть у рамках найбільших міжцентрових рандомізованих досліджень і неухильно зростаючі цифри захворюваності.

Метою роботи стала оцінка ефекту поєднання ПТ із селективною внутріартеріальною ПХТ в плані комплексного консервативного лікування хворих на місцевопоширений РГЗ.

В основу дослідження були покладені відомості з історій хвороби, амбулаторних карток, контрольних карток диспансерного спостереження про 97 хворих з місцевопоширеним T4N0–2M0–1, первинно-неоперабельним РГЗ, консервативне лікування яким було проведено в ДОПЦ за період з 1990 по 2004 роки. Серед цих пацієнтів у 31 хворої до схеми лікування входило поєднання ПТ із селективною внутріартеріальною ПХТ та гормонотерапією.

За контрольну використовували «історичну» групу, що складалася з 34 хворих з місцевопоширеним, первинно-неоперабельним РГЗ, порівнянним по категоріях TNM (5-те видання Міжнародної протиракової спілки) з досліджуваною групою, з них у 27 схема лікування включала поєднання ПТ, системної хемотерапії і гормонотерапії. Хворі контрольної групи з 1985 по 1990 роки одержували системне паліативне комплексне лікування в умовах ДОПЦ. Середній вік хворих досліджуваної групи склав  $56,4 \pm 1,7$  року, а в контрольній групі —  $57,1 \pm 1,5$  року.

Відповідно до вищеописаної класифікацією злоякісних пухлин за системою TNM серед спостережуваних досліджуваної групи поширеність процесу відповідала категорії T4a–c N0–2 M0–1. У 2 (6,44 %) хворих відзначена категорія T4a, у 5 (16,12 %) хворих — T4b, у 17 (54,83 %) — T4d і в 7 (22,58 %) хворих — T4c відповідно.

У хворих контрольної групи локорегіонарна поширеність процесу так само відповідала критеріям T4a–c N0–2 M0–1. Розподіл стадійності процесу за критерієм T був таким: 4a — 1 (2,94 %) хвора, 4b — 18 (52,94 %), 4d — 11 (32,35 %), 4c — 4 (11,76 %) хворих.

У 16 (51,6 %) осіб досліджуваної групи виявлено рак правої грудної залози, у 14 (45,16 %) — рак лівої грудної залози та в 1 (3,22 %) хворої — білатеральний процес.

У контрольній групі у 21 (61,76 %) пацієнтки спостерігали рак правої грудної залози, у 12 (35,29 %) — рак лівої грудної залози та в 1 (2,94 %) хворої — білатеральне ураження грудних залоз.

При гістологічному дослідженні пухлин у хворих досліджуваної групи переважав інфільтративний протоковий рак — 19 (61,27 %) спостережень. Внутріпротоковий рак діагностовано в 1 (3,22 %) пацієнтки, частковий — у 1 (3,22 %), інфільтративний протоковий з переважанням внутріпротокового компонента виявлено в 4 (12,9 %) хворих, інфільтратив-

ний частковий рак — у 3 (9,66 %), медулярний — у 2 (6,44 %) і папілярний — в 1 (3,22 %) пацієнтки.

Гістологічна структура пухлин у хворих контрольної групи була представлена такими морфологічними варіантами: на відміну від контрольної групи, переважав інфільтративний дольковий рак — 16 (47,05 %) випадків. Інфільтративний протоковий рак спостерігався в 13 (38,23 %) пацієнток, частковий рак виявлений в 1 (2,94 %) хворої. Інфільтративний протоковий рак з переважанням внутріпротокового компонента діагностований у 3 (8,82 %) пацієнток і медулярний — в 1 (2,94 %).

У всіх хворих з 1999 року застосовували метод імуногістохімічного визначення рецепторного статусу пухлини за матеріалами, отриманими при товстоголкової трепан-біопсії.

У 17 (54,83 %) хворих досліджуваної групи виявлена гіперекспресія рецепторів естрогену і прогестерону (ER+PR+), що стало показанням до виконання симультанної двосторонньої тубоварієктомії і призначенням антиестрогенної терапії. У хворих з відсутністю експресії стероїдних гормонів антиестрогенну терапію не проводили.

Показанням до проведення консервативного лікування РГЗ у хворих з досліджуваної і контрольної груп були: локорегіонарна поширеність пухлинного процесу, зареєстроване в процесі лікування продовження хвороби, категорична відмова пацієнтки від операції, навіть після розмови з лікарем-психологом, втім, згода лікуватися іншими методами.

У процесі лікування хворим досліджуваної групи проведена ПТ у статичному режимі класичного фракціонування дози опромінення за розробленою у ДОПЦ програмою (у поєднанні із селективною внутріартеріальною ПХТ).

Програма комплексного консервативного лікування хворих містила: проведення двох курсів селективної внутріартеріальної ПХТ з інтервалом у три тижні, оцінку ефекту, інтервал, ПТ на грудну залозу і зони регіонарного лімфовідтоку в статичному режимі РОД 2–2,5 Гр, СОД 40 Гр, оцінку ефекту, інтервал, проведення другого етапу ПТ, РОД 2–2,5 Гр із доведенням дози до максимальної (СОД 60 Гр) на фоні третього курсу ПХТ, оцінку ефекту, інтервал три тижні, проведення четвертого курсу ПХТ при адекватному функціонуванні катетера.

Опромінювання первинної пухлини і зон регіонарного метастазування робили на гамма-терапевтичних установках РОКУС і АГАТ.

У всіх хворих досліджуваної групи була проведена селективна внутріартеріальна ПХТ у басейні внутрішньої грудної артерії після її катетеризації через верхню надчеревну артерію.

Способи катетеризації внутрішньої грудної артерії, гілок плечової та підключичної артерій детально описані в роботах клініки, тому можна не зупинятися на особливостях, які відбивають переваги і недоліки методик.

Курс внутріартеріальної ПХТ починали з 2-го дня після операції.

Внутріартеріальну ПХТ проводили за модифікованою нами схемою СМФ. Комплексне лікування хворих досліджуваної групи припускало проведення до чотирьох послідовних курсів селективної внутріартеріальної ПХТ. За даними ДОПЦ, найбільш оптимальним є введення хемопрепаратів за принципом один день — один препарат. При цьому щодня в режимі безперервної тривалої інфузії протягом 4–6 годин з використанням дозаторів лікарських речовин вводили 1/3 курсової дози кожного препарату. Тривалість кожного курсу складала 9 діб.

Параметри, що враховуються нами при розробці даного режиму введення хемопрепаратів, загальновідомі: величина та інтенсивність дози, курсова і сумарна дози. Курсова доза відповідає розрахованій і не перевищувала дозування хемопрепаратів, що рекомендуються у вітчизняній практиці. Якщо розвивалися побічні ефекти або ускладнення у вигляді проявів місцевої і системної токсичності 3–4-го ступеня, дози редуціювали або тимчасово переривали курс терапії.

У 7 (22,58 %) хворих досліджуваної групи проведено 2 курси селективної внутріартеріальної ПХТ, 15 (48,38 %) одержали 3, а 9 (29,03 %) — 4 курси.

Згодом при проведенні менше трьох курсів ПХТ хворим виконували системну терапію за стандартною програмою. При виявленні віддалених метастатичних осередків хворих піддавали симптоматичній терапії.

У пацієнток контрольної групи також проведена ПТ у статичному режимі класичного фракціонування дози опромінення (РОД — 2 Гр, СОД — 38–40 Гр).

Хворі контрольної групи у відповідності до стандартів лікування РГЗ одержували 4–6 курсів системної ПХТ (СМФ і/або САФ), при цьому найчастіше використовувалася перша лінія хемопрепаратів — СМФ, рідше — схеми другої лінії: антрацикліни (САФ та ін.). Інтервал між курсами ПХТ складав три тижні. Оцінку ефективності хемотерапії проводили клініко-інструментальними способами після кожного курсу ПХТ. При досягненні об'єктивних відповідей на проведену ПХТ до програми комплексного паліативного лікування включали проведення курсу ПТ на грудну залозу і зони регіонарного метастазування в режимі класичного фракціонування СОД 45–60 Гр.

У підсумку в 5 (16,12 %) хворих досліджуваної групи виявлено продовження хвороби, у 1 (3,22 %) плеврит, метастази в легені діагностовані в 1 хворій (3,22 %), метастатичне ураження печінки — в 1 (3,22 %) хворій, кісткові метастази діагностовані у 2 (6,44 %).

Серед ускладнень селективної внутріартеріальної ПХТ у досліджуваній групі були виявлені: хемічні дерматити різного ступеня вираженості — у 2 (6,44 %) хворих, лейкопенія I стадії — у 1 (3,22 %).

Ступінь вираженості токсичних проявів хемотерапії був незначним, що відповідало 1–2-му ступеню за шкалою ВООЗ (1997 р).

Середній період ремісії після закінчення консервативного лікування у хворих досліджуваної групи склав 0,41 року (5 міс.), середня тривалість життя в цій групі спостереження —  $3,07 \pm 0,17$  р., що значно перевищує статистичні дані вітчизняних і закордонних авторів. При цьому однорічна виживаність склала  $80,7 \pm 4,27$  %, дворічна —  $63,1 \pm 7,3$  %, трирічна —  $57,3 \pm 8,1$  %, чотирирічна —  $43,0 \pm 10,1$  %, п'ятирічна —  $32,5 \pm 12,3$  % відповідно.

Загальна середня тривалість життя у хворих контрольної групи становила  $2,29 \pm 0,19$  р., однорічна виживаність —  $74,3 \pm 4,5$  %, трирічна —  $48,2 \pm 9,9$  %, п'ятирічна —  $26,3 \pm 11,7$  %, а середній період ремісії в контрольній групі — 0,29 р. (3,5 міс.).

Використання ПТ, системної поліхемо- і гормонотерапії у пацієнток контрольної групи показало такі результати: продовження хвороби зареєстроване в 8 (23,52 %) хворих, у 1 (2,94 %) виявлено метастатичний плеврит, метастази в легені також в 1 (2,94 %) хворій, метастатичне ураження печінки у 2 (5,88 %), кісткові метастази діагностовані також в 2 (5,88 %) хворих, внутрішкірні метастази виявлені ще у 2 (5,88 %), локорегіонарні рецидиви грудної залози — в 1 (2,94 %). Метастатичне ураження лімфовузлів середостіння виявлене в 1 (2,94 %) випадку.

Серед ускладнень селективної внутріартеріальної ПХТ у досліджуваній групі були відзначені: хемічні дерматити різного ступеня вираженості — у 2 (6,44 %) хворих, ідіопатичний дерматит в 1 (3,22 %), лейкопенія I–II стадій — у 1 (3,22 %) особи. Ступінь вираженості токсичних проявів хемотерапії був незначним, що відповідало 1–2-му ступеню за шкалою ВООЗ (1997 р).

У контрольній групі були виявлені такі ускладнення системної ПХТ: мієлотоксична панцитопенія у 3 (8,82 %) хворих, мієлодепресія у 2 (5,88 %), ураження слизових оболонок порожнини рота (стоматит, гінгівіт) у 9 (26,47 %), виражені нудота і блювання у 8 (23,52 %) хворих; симптоми ураження слизових оболонок шлунково-кишкового тракту: виражена діарея, симптомокомплекс ентероколіту виявлені в 3 (8,82 %) пацієнтів, алопеція спостерігалася в 2 (5,88 %), дерматит у 1 (2,94 %) хворого. Ступінь вираженості токсичних проявів хемотерапії був значним, що в середньому відповідало 3–4-му ступеню.

Показник загальної середньої тривалості життя у хворих досліджуваної та контрольної груп має істотну розбіжність ( $t = 2,09$ ), порічна виживаність хворих по роках так само з вірогідними відмінностями ( $t = 2,17–2,64$ ).

Таким чином, комплексне консервативне лікування місцевопоширених форм РГЗ із застосуванням селективної внутріартеріальної поліхемотерапії в басейні внутрішньої грудної артерії, поєднаної з променевою і гормонотерапією, показало високу ефективність та

низьку токсичність у порівнянні із системною хемотерапією і може бути рекомендоване до широкого застосування у даної категорії хворих.

Тривалість життя і тривалість періоду ремісії у пацієнтів, що підлягають консервативному лікуванню РГЗ за запропонованими схемами, можуть бути поліпшені шляхом застосування хемопрепаратів другої і третьої лінії.

Отримані дані дозволяють зробити висновок про принципову можливість консервативного лікування первинно-неоперабельних форм РГЗ у пацієнок, які мають як абсолютні, так і відносні протипоказання до радикального хірургічного лікування.

Л.М. Бриндіков, В.М. Закрижевський,  
Т.В. Закрижевська, М.М. Табола,  
В.М. Васечко, В.А. Мороз

*Хмельницький обласний онкологічний диспансер*

### Проведення паліативного і симптоматичного лікування онкологічних хворих

### Palliative and symptomatic treatment in cancer patients

Проведення паліативного і симптоматичного лікування онкологічних пацієнтів є актуальною проблемою, зважаючи на те, що в Україні щорічно реєструється майже 25 тис. хворих з IV стадією. Якщо ж урахувати, що одного року з моменту встановлення діагнозу не проживає майже 40 % із уперше зареєстрованих хворих, то умовно можна вважати, що це теж контингент для проведення паліативного та симптоматичного лікування (статистичні дані бюлетеня Національного канцер-реєстру України).

Крім того, чинна класифікація злоякісних пухлин за системою TNM (6-те вид., 2002 р.), передбачає визначення третьої стадії при масивних, місцевопоширених, у т.ч. на сусідні органи, процесах. Такі хворі виснажені й часто гинуть у перші місяці з моменту встановлення діагнозу. Ця категорія пацієнтів також вимагає проведення паліативного або симптоматичного лікування.

Ми переконані, що хворих, які підлягають паліативному та симптоматичному лікуванню, доцільно ділити на такі групи:

I. Хворі на злоякісні новоутвори з наявними віддаленими солітарними метастатичними процесами.

II. Онкологічні хворі з поширеними метастатичними процесами без значного порушення функції органів і систем.

III. Хворі з генералізованими раковими процесами, які супроводжуються інтоксикацією та виснаженням зі значним порушенням функції органів і систем.

I група. Проведено аналіз хворих на злоякісні новоутвори травного тракту (шлунок, ободова та пряма кишки) із солітарними метастатичними процесами,

які з технічних причин не підлягають видаленню, як правило, в печінці. Цим пацієнтам було виконано комбіноване лікування (хірургічне в об'ємі радикального з доповненням хемопроменевого за прийнятими методиками). В цю ж групу включені деякі випадки хірургічного втручання в об'ємі радикального, коли, за даними гістологічного дослідження, в ділянках ліній відсічення органа були виявлені злоякісні клітинні комплекси. Кількість живих з цієї групи впродовж три- й п'ятирічного термінів у нашому регіоні наведена у табл. 1. В деяких випадках такі хворі поверталися до активного життя, зокрема до професійної діяльності.

Таблиця 1

Вживаність хворих I групи

Нозологія	Кількість хворих, абс.	Термін виживання, р. (кількість хворих, п/%)	
		3	5
Рак шлунка	180	27/15	11/6
Рак ободової кишки	52	11/21	6/12
Рак прямої кишки	35	8/24	5/15

II група. Проведення належного паліативного лікування хворих з поширеними метастатичними процесами без значного порушення функції органів та систем дозволяє продовжити життя та покращити його якість. Хірургічне лікування даного контингенту включає виконання симптоматичних операцій за наявності відповідних показань (накладання обхідних анастомозів, гастро- та колостом в різноманітних модифікаціях). Паліативне хемотерапевтичне лікування таким хворим проводимо при наявності відповідних резервів організму та при задовільних показниках гемопоезу. Позитивно впливає також проведення імуностимулювальної терапії. Дані про виживаність цього контингенту хворих більше року наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Вживаність хворих II групи

Нозологія	Кількість хворих, що вижили понад 1 р., п/%
Рак шлунка	24/18
Рак ободової кишки	32/24
Рак прямої кишки	39/31

Контрольну групу склали хворі, які в силу різноманітних причин, в тому числі відмови від лікування, отримували симптоматичне лікування в амбулаторних умовах. Дані про виживаність у контрольній групі наведені в табл. 3.

Таблиця 3

Вживаність у контрольній групі

Нозологія	Кількість хворих, що вижили понад 1 р., п/%
Рак шлунка	59/12
Рак ободової кишки	42/14
Рак прямої кишки	48/16

III група. Онкологічні хворі із за давними формами в термінальних станах вимагають симптоматичного лікування, загального догляду. Першочерговою проблемою надання допомоги названій категорії хворих є лікування больового синдрому.

Разом із тим проведення рекомендованого лікування можливе лише в хоспісних умовах. У домашніх умовах такі хворі, якнайкраще, отримують наркотичні анальгетики. А як же боротися з недугом хворому в селі без медпункту та нагляду медпрацівника?

На наше переконання, безцінну послугу в лікуванні хоспісних хворих при відповідній організації могли б надати ліквідовані дільничні лікарні, адже онкологічні хворі в термінальних формах потребують не тільки знеболення, але й загального догляду, перев'язок, парентерального харчування, інфузійної терапії.

Онкологічним хворим з поширеним метастатичним процесом необхідно проводити симптоматичні оперативні втручання з метою відновлення функцій уражених органів.

Хворі із за давними термінальними формами потребують лікування в хоспісних умовах, що в разі здійснення належних організаційних заходів можна реалізувати в дільничних лікарнях.

Н.В. Ваганов, А.В. Важенин, В.Б. Смирнов

*Челябинский областной онкологический центр,*

*Проблемная научно-исследовательская*

*лаборатория «Радиационная онкология»*

*ЮУНЦ РАМН (Челябинск, Россия),*

*Челябинская государственная медицинская академия,*

*Уральская государственная медицинская*

*академия дополнительного образования*

*(Челябинск, Россия)*

### **Дозиметрическое обеспечение системной лучевой терапии стронцием-89**

### **Dosimetry provision of systemic radiotherapy with strontium-89**

Хотя системная лучевая терапия (СЛТ) обладает определенными преимуществами в онкологии, в настоящее время она применяется главным образом при лечении диссеминированных опухолей и имеет паллиативный характер. В то же время клиническая эффективность использования СЛТ довольно высока и составляет, например, при лечении болевого синдрома в случае костных метастазов до 92 %, причем даже при прогрессировании заболевания или боли, рефрактерной к наркотическим анальгетикам.

Дозиметрическое планирование РНТ во всем мире осуществляется с позиций так называемого «MIRD-формализма», предусматривающего расчет значений доз внутреннего облучения с суммарным учетом как геометрических параметров облучения, полученных с помощью динамически повторяющегося использова-

ния средств медицинской визуализации (например, сцинтиграфии для костных опухолей или метастазов), так и ряда математических выражений, связанных с ядерно-физическими характеристиками включенного в РФП радионуклида. Однако MIRD-формализм отличается, во-первых, длительным многодневным проведением самой процедуры расчета, и, во-вторых, обязательным многоэтапным планированием дозовых характеристик облучения. При этом каждый из этапов сопровождается определенной погрешностью измерений или расчетов, что в целом создает очень большую суммарную ошибку планирования дозы облучения при СЛТ. Поэтому задача повышения точности планирования количества вводимой активности радионуклида, необходимой для получения заданной очаговой дозы, по-прежнему остается серьезной проблемой ядерно-медицинской физики.

Другим направлением дозиметрии при применении РНТ является измерение реальных очаговых и органических доз уже после введения в организм терапевтической активности РФП. Для измерения поглощенной дозы от однородного  $\alpha$ - или смешанного  $\beta$ - $\alpha$ -излучателя требуются применение чувствительной регистрирующей аппаратуры, а также определение масс органов-мишеней и вычисление соответствующих поглощенных фракций. Абсолютные дозы последних могут быть определены различными путями: по теории Брэгга—Грея, ее модификации Spencer—Attix, по протоколам TG-23 или TG-51 МКРЗ. В то же время большой проблемой остается измерение поглощенной дозы при использовании в РНТ однородных  $\beta$ -эмиттирующих радионуклидов (в частности,  $^{89}\text{Sr}$ ),  $\beta$ -излучение которых обладает коротким пробегом в биологических тканях, а поэтому недоступно для прямой внешней регистрации. В последнее время в литературе представлена возможность внешней радиометрии  $\beta$ -излучателей, включенных в патологические очаги, по тормозному излучению, которое генерируется  $\beta$ -частицами при их замедлении в тканях. Проведенные нами измерения интенсивности излучения и мощности дозы подтверждают эти данные и показывают вполне определенные значения указанных параметров.

Вместе с тем измерение абсолютных очаговых, органических и общей доз облучения в большей степени служит целям учета и контроля доз в рамках обеспечения радиационной безопасности. С клинических позиций, на наш взгляд, наибольшее практическое значение имеет определение не столько абсолютной, сколько относительной дозы, зависящей от исходно введенной в организм активности РФП и его накопления в очагах, которое обусловлено метаболическими процессами (с учетом естественного распада радионуклида). Таким образом, относительная доза наиболее индивидуальна для больного.

Полученные нами предварительные данные по результатам этих измерений с использованием ряда

приборов и твердотельных тканеэквивалентных фантомов показывают возможность взаимосвязи исходной и поглощенной дозы. Это открывает определенные перспективы для специалистов по паллиативной онкологической помощи в плане прогнозирования вероятного течения заболевания, тактики его дальнейшего лечения и исхода.

А.В. Важенин, Е.Ю. Кандакова,  
А.С. Пичугин, Е.А. Надвикова,  
О.А. Гладков, Е.А. Шеметов,  
А.А. Трапезникова, Н.В. Федорова

*Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Радиационная онкология и ангиология» ЮУНЦ РАМН (Челябинск, Россия),*

*Челябинский областной онкологический диспансер*

### **Первый опыт термохимиолучевого лечения местнораспространенного рака прямой кишки в рамках комплексной программы**

### **The first experience of thermochemoradiation therapy for local rectal cancer in multimodality treatment**

В наше время уже никто не оспаривает преимущество комбинированного лечения в снижении удельного веса локорегионарных рецидивов при прогрессировании злокачественного процесса. Важно и то, что только высочайшая квалификация хирургов-онкологов, соблюдение всех правил абластики во время операции и ее этапности, владение техникой тотальной мезоректэктомии позволили повысить показатели выживаемости у больных раком прямой кишки (РПК) за последние 5–7 лет. Хирурги-онкологи реально избавляют пациентов этой категории от тягостных симптомов болезни.

Но рост запущенности и тенденция омоложения контингента больных РПК диктуют нам поиск новых и необходимость переосмысления существующих методик, а также стандартов лечения данного заболевания, в особенности при местнораспространенном процессе.

Прежде чем инициировать наше исследование, мы проанализировали статистические данные и существующие методики лечения РПК в целом по России и нашей области. За последние 10 лет заболеваемость РПК возросла на 30 %. В целом по России отмечается тенденция снижения запущенности болезни. По Челябинской области темпы такого снижения незначительны и в основном наблюдаются у больных с IV стадией заболевания. В то же время четко про-

слеживается рост удельного веса больных с III стадией опухолевого процесса за последние 3 года: с 24 до 30 %. Снижаются показатели одногодичной летальности с 47 до 33 % и смертности — с 5,9 до 5,2 %. На наш взгляд, улучшение этих показателей связано с четким соблюдением стандартов комбинированного и комплексного лечения, а также растущим мастерством хирургов-онкологов.

Среди причин прогрессирования РПК лидируют локальные рецидивы (27 %) и отдаленное метастазирование (44 %).

Результаты многоцентровых исследований показывают преимущество комбинированного лечения РПК T2N0M0 с предоперационным интенсивно-концентрированным курсом лучевой терапии (ЛТ). Но изменение стадии процесса и наличие регионарных метастазов в периректальной клетчатке нивелируют разницу между двумя видами лечения (комбинированным и хирургическим): 17,9 против 18,8 %.

Этот анализ привел нас к следующим решениям:

изменить стандарты лечения местнораспространенных форм РПК;

расширить показания к ТРУЗИ до оперативного лечения для выявления N+ в периректальной клетчатке;

широко внедрять неоадьювантную ПХТ и лекарственную радиомодификацию;

внедрять в комплексную программу термотерапию при РПК;

при дооперационном стадировании запущенных процессов применять пролонгированные курсы ЛТ.

Стремление к проведению пролонгированных режимов ДГТ в ряде ситуаций основывается на том, что данная методика дает наиболее выраженный патоморфоз, особенно в сочетании с радиомодифицирующими агентами. После облучения происходит достоверное уменьшение митотической активности и увеличение числа патологических митозов.

В необлученной высокодифференцированной аденокарциноме митотический индекс достигает 25,6 %, в умереннодифференцированной — 29 %.

Патологические митозы составляют 29,3 и 23,2 % соответственно. Очаговая доза 20 Гр при пролонгированном курсе ЛТ снижает митотический индекс до 15 и 27,4 %. Увеличивается число патологических митозов — 86,7 и 61,2 %.

Основные цели нашего исследования:

повысить выживаемость больных с запущенным РПК;

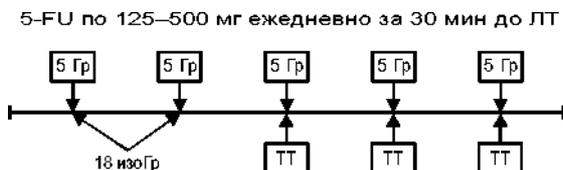
добиться регрессии пораженных лимфоузлов до хирургического этапа;

увеличить процент радикальных операций в запущенных случаях при ранее нерезектабельных процессах;

повысить эффективность лучевого компонента с применением на первом и втором этапах термохимио-радиотерапии.

Применяемые методики:

### 1. Термохимиорадитерапия при T1–3N0M0 Интенсивноконцентрированный курс (ИКК) ЛТ.



### 2. Термохимиорадитерапия при T2–4N0–2M0 и синдроме хронической кишечной непроходимости — классический режим фракционирования (КФ):

1-й этап: разгрузочная колостома;  
2-й этап: ЛТ (КФ) + 5FU 125мг + ТТ 5 раз в 2 недели (после СОД 12 Гр = 18 изоГр);  
3-й этап: через 3–4 недели БПЭПК + АПХТ.

### 3. Термохимиорадитерапия при T2–3N0–1M0 и тотальном поражении прямой кишки используется режим суперфракционирования (СФ):

1-й этап: ДГТ (1,25 Гр 2 раза в день в течение 10 дней) на фоне радиомодификации с 5-FU по 250 мг и ТТ (5 раз в 2 недели) до СОД 25 Гр (22 изоГр с учетом перерыва 4 дня);  
2-й этап: через 4 дня БПЭПК + АПХТ;

Исследование начато в январе 2004 г. На сегодняшний день в него включено 14 больных с местнораспространенным процессом. При проведении ИКК (5 больных) мы получили патоморфоз I–IIb стадии. У остальных 9 пациентов при проведении пролонгированных курсов (КФ и СФ) получен патоморфоз IIIb стадии, что, вероятно, позволит повысить выживаемость этой категории больных.

О дальнейших непосредственных результатах этого исследования мы будем сообщать в своих последующих работах.

А.В. Важенин, Е.С. Меньшикова,  
Н.В. Ваганов, Т.М. Шарабура

Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Радиационная онкология и ангиология» ЮУНЦ РАМН (Челябинск, Россия),

Челябинский областной онкологический диспансер

## Результаты применения стронция-89 хлорида у больных с костными метастазами злокачественных опухолей The results of strontium-89 chloride application in bone metastases of malignant tumors

Цель настоящего исследования — изучение эффективности комплексной терапии больных с кост-

ными метастазами с применением стронция-89 хлорида, оценка изменения интенсивности болевого синдрома (БС) и морфологических нарушений в зонах поражения с помощью лучевых методов (остеосцинтиграфия, рентгенография).

В исследование было включено 70 больных онкодиспансера в возрасте от 30 до 69 лет с множественными метастазами злокачественных опухолей, из них 65 — с хроническим БС. Первичные опухоли локализовались следующим образом: предстательная железа — 38 случаев, грудная железа — 18, легкое — 10, почка — 2, желудок и матка — по 1 случаю.

Интенсивность БС определялась по шкале «вербальной» оценки (ШВО): 40 пациентов страдали умеренно-сильной болью (2–3 балла по ШВО), 25 — слабо-умеренной (1–2 балла по ШВО), у 5 болевой синдром отсутствовал. Наличие костных метастазов подтверждено данными рентгенографии, остеосцинтиграфии, КТ, МРТ-исследований.

Больные с хроническим БС (65 чел.) получали сочетанное лучевое лечение, включавшее локальное облучение зон поражения, которые проявлялись локализованным болевым синдромом, и системную лучевую терапию (СЛТ) с использованием стронция-89. Пяти больным СЛТ проводилась в самостоятельном режиме. Раствор стронция-89 хлорида вводился внутривенно в объеме 4,0 мл, активность составила 150 МБк (4 мКи).

Противоболевой эффект получен у 55 (84 %) пациентов, в том числе полный — у 35 (53 %). В течение первых 5 дней после введения препарата уменьшение БС отметили 13 % больных, на протяжении следующих 2 недель — 53 %, в течение месяца выраженность синдрома уменьшилась еще у 34 % пролеченных. Противоболевой эффект сохранялся 3–8 месяцев.

У 10 (16 %) больных не получено эффекта от проведенного лечения, все они имели остеолитические метастазы, а большинство — сочетанное метастатическое поражение паренхиматозных органов. Положительный результат достигнут у 100 % пациентов с остеобластическими метастазами.

Гематологическая токсичность препарата в большинстве случаев была умеренной и выражалась снижением уровня лейкоцитов и тромбоцитов 1–2-й ст.

При контрольной остеосцинтиграфии, которая проводилась через 3 месяца после введения радиоизотопа, уменьшилось количество очагов гиперфиксации и снизился уровень накопления РФП у 25 (42 %) пациентов, стабилизация отмечена у 30 (50 %), еще у 5 (8 %) больных выявлено прогрессирование процесса при отсутствии БС.

Рентгенологическое исследование, проведенное через 1, 3 и 6 месяцев после лечения, у 45 больных показало стабилизацию процесса, у 5 — частичную репарацию (признаки склерозирования) метастатических очагов.

Таким образом, можно утверждать, что СЛТ с применением стронция-89 хлорида — эффективный

метод лечения хронического болевого синдрома, способствующий улучшению качества жизни больных за счет сокращения объема и режима системной противоболевой фармакотерапии, метод выбора при паллиативном лечении больных с множественными костными метастазами.

А.В. Важенин, И.Е. Панова,  
Л.Е. Семенова, Д.А. Важенина,  
А.В. Пилат, Н.В. Бухтиярова

*Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Радиационная онкология»*

*ЮУНЦ РАМН (Челябинск, Россия),*

*Челябинский областной онкологический диспансер,*

*Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования (Челябинск, Россия)*

### **Пути оптимизации контактной транссклеральной лучевой терапии увеальной меланомы**

### **The way to optimize contact transscleral radiotherapy for uveal melanoma**

Контактная транссклеральная лучевая терапия является приоритетным методом в органосохранном лечении увеальной меланомы (УМ), однако ее проведение ограничено размерами опухоли и различной радиочувствительностью морфологических типов. Это обуславливает поиск дополнительных методов воздействия на опухоль, направленных на расширение возможностей данного метода.

Целью работы стала оценка эффективности комбинированного органосохраняющего лечения больных УМ на основе брахитерапии, радиомодификации и транспупиллярной термотерапии (ТТТ).

За период с 1999—2004 гг. в офтальмоонкологическом центре Челябинского областного онкологического диспансера наблюдался 221 больной с внутриглазной меланомой. Средний возраст составил  $54 \pm 12,4$  года; 70 % больных обратились за помощью впервые. Различные варианты органосохранного лечения выполнены у 95 больных УМ. Распределение пациентов по стадиям:

T1N0M0 — 11 %;

T2N0M0 — 23 %;

T3N0M0 — 66 %.

Брахитерапия выполнена 72 больным УМ T2—3N0M0, у 15 она сочеталась с отграничивающей лазеркоагуляцией (ОЛК). Изолированная брахитерапия применялась у 26 больных, в комплексе с внутривенным введением радиомодифицирующих препаратов платины по авторской методике — у 46 пациентов, ТТТ остаточной опухоли применялась у 38 больных.

Для брахитерапии использовались офтальмоапликаторы с радионуклидами Ru \ Rh-106 производства Физико-энергетического института Государственного научного центра РФ г. Обнинска. Суммарная очаговая доза составила  $128 \pm 5,6$  Гр.

ОЛК выполнялась на офтальмокоагуляторе OcuLight CL/CLx фирмы IRIDEX (США) с длиной волны 532 нм, мощность составила 180—240 мВт, диаметр пятна 200—300 микрон, экспозиция 140—180 мс. Применялась ТТТ после брахитерапии в сроки от 5 до 27 мес. (в среднем  $12 \pm 6,8$  мес.) при элевации образования от 1,6 до 5,1 мм. ТТТ проводилась на офтальмокоагуляторе OcuLight SL/SLx фирмы IRIDEX (США) с длиной волны 810 нм в инфракрасном диапазоне с адаптером LS с размером пятна от 0,5 мм до 3 мм. Применялись следующие параметры лазерного излучения: диаметр лазерного пятна от 0,8 мм до 3 мм, мощность подбиралась индивидуально с постепенным увеличением на 50—100 мВт до появления светло-серого цвета в месте воздействия, использовалась линза Гольдмана и Майнстера 165 град., выполнялись 1—3 сеанса с интервалом 2—3 месяца. Оценка эффективности лечения осуществлялась с помощью клинического и комплексного ультразвукового исследования, которое выполнялось всем больным на многофункциональных ультразвуковых сканерах ALOKA SSD-630 и ALOKA SSD-2000 с цветным доплеровским модулем (Япония). Сроки наблюдения составили до 46 месяцев.

После изолированной брахитерапии спустя 6—8 месяцев после лечения частичная резорбция опухоли имела место у 3 больных (30 %), отсутствие динамики — у 4 (40 %), у 3 больных (30 %) наблюдался продолженный рост опухоли, в связи с чем была произведена энуклеация пораженного глаза. По данным ультразвукового исследования с цветовым доплеровским картированием, только у 65 % больных имели место уменьшение акустической плотности опухоли и снижение показателей кровотока. Полной резорбции опухоли не наблюдалось ни у одного пациента, что потребовало повторной брахитерапии. У двух пациентов через 8 и 12 месяцев после брахитерапии выявлены метастазы в печень, что явилось причиной летального исхода у одного из них.

При сочетании брахитерапии с радиомодификацией полная резорбция опухоли с формированием атрофического рубца спустя 6—8 месяцев наблюдалась у 11 пациентов (39 %), частичная — у 14 больных (50 %), отсутствие динамики — у 3 (11 %).

Применение ТТТ после брахитерапии в комплексе с радиомодификацией обеспечило адекватный локальный контроль: уменьшение проминенции опухоли, изменение характера ее пигментации в первые 3—6 месяцев после лазерного воздействия у 78,5 % пациентов, а также формирование атрофического

рубца у 75 % больных в сроки от 6 до 18 мес. Использование ТТТ позволило избежать повторной брахитерапии, получить полный (75 %) и частичный (12,5 %) эффект у пролеченных пациентов, отсутствие продолженного роста и рецидивов УМ при сроках наблюдения  $24 \pm 6,4$  мес. У 1 больной со стадией T3N0M0 наряду с формированием атрофического рубца на глазном дне в проекции опухоли через 24 мес. после комплексного органосохранного лечения выявлены регионарные и гематогенные метастазы (в печень и позвоночник).

Таким образом, сочетание брахитерапии с предварительной радиомодификацией препаратами платины и последующей ТТТ способствует повышению эффективности органосохранного воздействия в отношении локального контроля и требует продолжения исследования отдаленных результатов лечения.

А.В. Важенин, О.Э. Фатуев,  
Е.А. Шеметов, Е.Ю. Кандакова,  
А.А. Трапезникова

*Челябинский областной онкологический  
центр — проблемная научно-  
исследовательская лаборатория  
«Радиационная онкология»  
ЮУНЦ РАМН,*

*Челябинская государственная медицинская  
академия,*

*Уральская государственная медицинская  
академия дополнительного образования  
(Челябинск, Россия)*

### **Интраоперационная лучевая терапия на малогабаритном бетатроне БМ-10Э в комплексном лечении рака грудной железы**

#### **Intra-operative radiation therapy with a small betatron БМ-10Э in multimodality treatment for breast cancer**

В последние несколько десятилетий прогрессивное развитие терапии рака грудной железы (РГЖ) связано со становлением мультимодальных методик, у истоков которых стояла комбинация лучевого и хирургического методов лечения. Опыт применения лучевой терапии при лечении РГЖ показывает, что благоприятные изменения в полной мере реализуются после подведения дозы, достаточной для разрушения опухоли с максимальным сохранением репаративных способностей здоровых тканей. Этому требованию в определенной мере соответствует доза 40–45 Гр, подведенная в традиционном режиме фракционирования. Однако современный анализ неудач комбинированной терапии показывает, что она недостаточна в определенных клинических ситуациях, в частности в отношении местного рецидивирования опу-

холи при выполнении органосохраняющих операций. Вероятность развития рецидива, как известно, намного выше именно в области резекции первичной опухоли, чем в другом квадранте грудной железы. По данным Cowen et al. отдаленные метастазы встречались в 4,4 раза чаще у больных с местнорегионарными рецидивами. Следовательно, улучшение результатов лечения первичной опухоли и подавление регионарных метастазов могут оказать заметное влияние на выздоровление больных. Простое же наращивание суммарной дозы для достижения лучшего эффекта приводит к повреждению нормальных тканей.

В свете этой проблемы при лечении РГЖ уникальной возможностью достижения высокого противоопухолевого эффекта при минимальном воздействии на окружающие ткани обладает однократное высокодозное ионизирующее облучение мишени, доступ к которой осуществляется хирургическим путем — интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ).

В клинике Челябинского областного онкологического диспансера ИОЛТ проводится малогабаритным бетатроном БМ-10Э (Е 10 МэВ), установленным непосредственно в операционном блоке, что исключает транспортировку больного к ускорителю и обратно. Подведение дозы осуществляется с помощью стандартных коллиматоров 50, 70, 134 мм.

Стратегия проведения ИОЛТ — однократное облучение:

ложе опухоли после ее хирургического удаления, доза 13–16 Гр;

зон риска, представляющих собой пути лимфооттока из патологического очага, доза 12–15 Гр.

Тактика проведения комплексного лечения РГЖ с использованием ИОЛТ:

T1N0M0. Радикальная секторальная резекция с подмышечно-подключично-подлопаточной лимфаденэктомией дополняется ИОЛТ на ложе опухоли, с захватом краев резекции, в дозе 16,2 Гр (50 изоГр), и пути лимфооттока. В послеоперационном периоде дополнительный курс дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) не проводится;

T2N0-1M0. При положительной динамике после курса неoadъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) и выполнении органосохраняющей операции в объеме радикальной секторальной резекции с подмышечно-подключично-подлопаточной лимфаденэктомией проводится ИОЛТ на ложе опухоли, края резекции и пути лимфооттока в дозе 14,9 Гр (44 изоГр). В послеоперационном периоде проводится послеоперационный курс ДЛТ.

T3-4NxM0. НАПХТ + предоперационный курс ДЛТ на грудную железу и пути лимфооттока + мастэктомия + ИОЛТ на ложе опухоли до СОД 60 изоГр.

После тестирования аппарата в тканеэквивалентной среде, установлено, что падение дозы ниже 80 % происходит на глубине 2,5 см, а ниже 20 % — на глубине 4 см.

На основании данных дозиметрии с целью повышения эффективности ИОЛТ разработано про-

граммное обеспечение для расчета однократной дозы с учетом пред- или послеоперационного курса ДЛТ.

При значительной толщине железистой ткани (более 2 см) и выполнении органосохраняющей операции применяют хирургический метод выравнивания зоны облучения.

Преимущества ИОЛТ:

концентрация дозы на заданной глубине с резким падением за границами мишени;

устранение необходимости транспортировки больного в радиологический блок;

удобное использование аппарата за счет его малой массы, компактности;

исключение неравномерности в распределении дозы на выходе пучка за счет конструкции аппарата;

возможность сократить как послеоперационный курс ЛТ, так и срок пребывания пациента в стационаре.

В клинике Челябинского областного онкологического центра за период с 2001 по 2004 г. ИОЛТ проведена 26 пациенткам. В послеоперационном периоде у 2 из них отмечен краевой некроз кожи и подкожной клетчатки через 10 дней после проведения ИОЛТ, в остальном послеоперационный период протекал без особенностей. Длительность лимфорреи в среднем составила 30,5 дня. Среднее время снятия швов — 19-е сутки.

Стадия процесса: T1N0M0 — 10 пациенток, T2N0-1M0 — 10, T2N2M0 — 3, T3N0M0 — 2; T4N2M0 — 1 обследованная.

Возраст больных составляет от 29 до 76 лет (в среднем 52 года), время наблюдения — от 3 недель до 46 месяцев. Данных о местном рецидиве и прогрессировании не выявлено. Косметический эффект в большинстве случаев расценен как хороший.

А.В. Важенин, Т.М. Шарабура,  
Т.В. Бломквист

*Челябинский областной онкологический  
диспансер,*

*Челябинская государственная медицинская  
академия (Россия)*

### **Возможности лучевой терапии онкологических больных с распространенными стадиями заболевания**

### **Capabilities of radiation therapy for disseminated cancer**

Значительная часть онкологических больных не может получить радикальное противоопухолевое лечение из-за распространенности процесса или тяжести сопутствующей патологии. Паллиативная терапия, целью которой является улучшение качества жизни пациентов за счет устранения тягостных симптомов

заболевания, является в этих случаях методом выбора. Она должна быть непродолжительной, эффективной и малотоксичной. Среди всех традиционных методов противоопухолевого воздействия лучевая терапия (ЛТ) отвечает этим требованиям наиболее полно. Перспективы данного вида терапии связаны с применением новых видов излучения, методик лечения, нетрадиционных режимов фракционирования.

В Центре паллиативной помощи при Челябинском областном онкологическом диспансере применяются методики паллиативной и симптоматической ЛТ с субтотальным облучением тела (СТОТ), СТОТ с сопутствующим локальным облучением и нетрадиционным фракционированием дозы излучения (гипофракционирование, ускоренное гиперфракционирование, гиперфракционирование), сочетание фотонного облучения и фотодинамической терапии.

В 2004 году в условиях стационара паллиативное и симптоматическое лучевое лечение продолжительностью 1–3 недели получили 248 больных. К моменту окончания лечения положительный эффект, выражавшийся в уменьшении болевого синдрома и улучшении общего состояния, отмечен у большинства пациентов.

У 109 пролеченных с костными метастазами злокачественных опухолей противоболевой эффект достигнут в 82 % случаев. Использовались преимущественно интенсивные короткие курсы облучения, что позволило сократить продолжительность терапии и ускорить получение положительного эффекта.

Паллиативную ЛТ применили у 57 больных с местнораспространенным или генерализованным раком легких. Улучшение состояния, уменьшение болевого синдрома, повышение аппетита отметили 54 % больных. Синдром сдавления верхней полой вены купирован у всех, имевших данное осложнение. Прогрессирование процесса, нарастание интоксикации при лечении отмечено в 11 % случаев.

Различные варианты паллиативной ЛТ получили 22 больных со злокачественными опухолями головы и шеи, положительный эффект отмечен в 59 % случаев.

Не менее эффективной оказалась ЛТ у 57 больных с другими локализациями злокачественных опухолей, что позволило улучшить качество жизни у 58 % пациентов.

Таким образом, нетрадиционные методики облучения расширяют возможности паллиативной терапии больных с распространенными стадиями заболевания за счет повышения эффективности и сокращения продолжительности лечения.

А.В. Важенин, Т.М. Шарабура,  
Ю.В. Галямова, В.И. Сычев

*Челябинский областной онкологический  
диспансер,*

*Челябинская государственная медицинская  
академия (Россия)*

## **Результаты лучевой терапии плоскоклеточного рака головы и шеи Results of radiation therapy for squamous cell head and neck cancer**

Цель настоящего исследования заключалась в изучении результатов лечения больных со злокачественными опухолями головы и шеи и выявлении факторов, определяющих эффективность лучевой терапии (ЛТ).

Материалом для исследования послужили результаты лечения 100 больных со злокачественными опухолями слизистой ротовой полости в Челябинском областном онкологическом диспансере с 2000 по 2003 год. Средний возраст больных составил 59 лет. В зависимости от распространенности процесса они распределились следующим образом: Т1 — 9 %, Т2 — 43, Т3 — 27, Т4 — 23 %, у 38 % пациентов имелось метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов.

По СПЛИТ-курсу ЛТ проведена 84 больным. На 1-м этапе все пациенты получили облучение в режиме динамического фракционирования до суммарной очаговой дозы (СОД) 38 Гр. На 2-м этапе брахитерапия применена у 9 больных, продолжена дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) до радикальной дозы у 45, 12 пациентов получили фотонное облучение в сочетании с нейтронной терапией, оперированы 18 человек. Самостоятельный курс ЛТ продолжался 9–10 недель; 29 больным лечение проводили на фоне химической радиосенсибилизации, 16 получили непрерывный радикальный курс ЛТ в режиме традиционного фракционирования или ускоренного гиперфракционирования (тип Д), продолжительность лечения составила 6–7 недель. Облучение осуществляли на фоне местной противовоспалительной терапии.

Непосредственные результаты лечения оценивали на момент его окончания и через 1 месяц после завершения. Среди больных, получавших СПЛИТ-курс ЛТ, частота полных регрессий составляла 55 %. Причем в тех случаях, когда был получен полный эффект, средняя продолжительность ЛТ оказалась на 10 дней меньше.

Прослежена зависимость результатов лечения от примененного метода. После самостоятельного курса фотонной терапии полный эффект получен у 29 % больных, после сочетанной фотонно-нейтронной и внутритканевой терапии — соответственно у 50 и 66 %. Применение химической радиосенсибилизации позволило улучшить результаты фотонной терапии и до 57 % повысить частоту полных эффектов. Наиболее эффективным оказалось комбинированное лечение. Всего оперировано 18 больных после пре-

дооперационного или полного курса ЛТ. Излечено 12 пациентов (66 %). Среди получавших непрерывный курс лечения частота полных регрессий была значительно выше — 85 %.

Особое внимание уделялось анализу выраженности острых лучевых повреждений при нетрадиционном фракционировании дозы излучения и непрерывных курсах лечения. Отмечено, что 1-я степень лучевого мукозида развивалась на 2-й неделе облучения, 2-я степень — на 3-й, но на фоне противовоспалительной терапии у большинства больных не имела тенденции к усилению, что позволило завершить запланированное лечение. У 4 больных с опухолью Т4 слизистой ротовой полости развился лучевой эпителиит 3-й степени тяжести, в связи с чем им было проведено лечение по СПЛИТ-курсу в режиме ускоренного гиперфракционирования.

Таким образом, эффективность ЛТ больных с плоскоклеточными опухолями головы и шеи в значительной степени определяется продолжительностью лечения, что свидетельствует о необходимости проведения непрерывных курсов ЛТ. Ее радикальный курс может быть реализован в оптимальные сроки и при приемлемом уровне острых лучевых повреждений за счет нетрадиционных режимов фракционирования дозы.

Самостоятельная ЛТ является эффективным методом лечения больных с I стадией заболевания. Наиболее эффективным методом лечения больных с II и III стадиями является комбинированное воздействие с предоперационным облучением. Консервативное лечение больных с местнораспространенным опухолевым процессом должно быть многокомпонентным.

А.М. Велев, В.В. Попович, Л.М. Бриндіков,  
Г.Д. Галка, О.П. Суворкова

*Хмельницький обласний онкологічний  
диспансер*

## **Аналіз хемопроменевого лікування злоякісних новоутворів голови та шиї у Хмельницькій області**

### **Analysis of chemoradiation treatment for malignant tumors of head and neck in Khmelnytsky Region**

Мета даного аналізу полягала в оцінці ефективності хемопроменевого лікування хворих на злоякісні новоутвори — пухлини голови та шиї — порівняно із самостійною променевою терапією (ПТ).

Як хемічну радіосенсибілізацію при проведенні ПТ використовували препарати платини, 5-ФУ, лейковорин за стандартними схемами.

*Схема 1:* 5-ФУ по 125 мг щодня або 250 мг через день в/в у сумарній дозі 1250–2500 мг.

*Схема 2:* 5-ФУ по 250 мг через день, сумарна доза 2500 мг. Цисплатина по 10 мг щодня до сумарної дози 100 мг.

Схема 3: 5-ФУ по 500–750 мг в/в з 1-го по 5-й день.

Цисплатина по 30 мг в/в з 8-го по 10-й день.

Лейковорин по 50 мг в/в.

Препарат вводили щоденно з 1-го по 5-й день.

Променева терапія за розщепленим курсом у режимі динамічного фракціонування в сумарній осередковій дозі 66–70 Гр.

Аналіз пацієнтів (всі — з III і IV ст. недуги) у 2 групах: 1-ша (50 чол.) — хворі, які приймали хемопроменеву терапію; 2-га (60 чол.) — які отримували ПТ.

У 1-й групі ремісії досягнуто в 41 (82 %), у 2-й — в 24 чол. (49 %) випадках.

Протягом року після лікування рецидиви розвинулися в 1-й групі у 4 (8 %) хворих, у 2-й — у 10 чол. (17 %), генералізація процесу склала 3 (7 %), 16 (26 %) випадків відповідно.

Таким чином, хеморадіосенсибілізація на основі комбінованого лікування 5-ФУ та препаратами платини, поліпшує результати ПТ у хворих із давніми злоякісними пухлинами голови та шиї. Цей ефект найбільше виражений при місцевопоширених злоякісних новоутворах.

Ю.К. Вівчаренко, І.Ю. Костінський,

І.М. Остап'як, А.І. Дацун,

В.М. Мисик, А.Є. Крижанівська

Івано-Франківський обласний клінічний онкологічний диспансер,

Івано-Франківська державна медична академія, фармацевтична фірма "Schering"

**Результати паліативного променевого лікування в поєднанні із бонепфосом у хворих із множинними метастатичними ураженнями кісток**

**Results of palliative radiation therapy combined with bonephos in patients with polymethastative defect of bones**

Проблема паліативного лікування множинного метастатичного ураження скелета в онкохворих залишається важливою й актуальною і в наш час. Без її розв'язання, годі казати про достатню якість життя онкохворих. За даними вітчизняних та закордонних учених-дослідників, метастатичне ураження скелета зустрічається у 19–35 % пацієнтів із злоякісними пухлинами. На рак грудної залози та простати припадає до 80 % усіх метастатичних уражень кісток, в основному множинного характеру. Найчастіше вражається метастазами хребет: поперековий відділ — 59 %, грудний — 57 %, кістки таза — 49 %, ребра та кінцівки — 24–30 %. Множинне ураження кісток скелета трапляється в 25–37 % випадків.

Раніше для паліативного лікування застосовували традиційні методи променевої терапії (ПТ), поліхемо-, гормоно, радіофармтерапію  $P^{32}$  та різноманітні методи хірургічної корекції.

В останнє десятиріччя почали застосовувати нові методи терапії: лікування радіофармпрепаратами стронцію (метастрон), бісфосфонатами різних поколінь, а також комбінацією цих методів, зокрема поєднанням ПТ і бісфосфонатів.

Метою нашого дослідження було проведення оцінки безпосередніх результатів паліативного лікування хворих з множинними метастатичними ураженнями кісток при використанні комбінації ПТ і курсів бісфосфонатів (бонепфос) з одночасним проведенням ентеросорбційної детоксикації (белосорб).

У 2003–2004 роках проведено паліативне променеве лікування з використанням препарату групи бісфосфонатів "Bonefos" (фірма "Schering", Німеччина), та ентеросорбенту «Белосорб» вітчизняного виробництва 33 хворим на рак грудної залози, простати, легень (17 жінок і 16 чоловіків) з множинним метастатичним ураженням кісток. У табл. 1 представлено їх розподіл за характером основної патології, в табл. 2 — за характером М ураження, а у табл. 3 — співвідношення характеру основної патології та М уражень.

Таблиця 1

Розподіл хворих за нозологічними формами

Локалізація ураження, С-г	Кількість хворих
Грудної залози	15
Простати	11
Легень	7
Разом	33

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів за характером метастатичного ураження

Характер М-ураження	Відсоток хворих
Остеолітичне	90
Остеобластичне	4
Змішане	6

За клінічним характером проявів метастатичного ураження у 19 хворих спостерігався патологічний перелом кісток, у 15 — компресійний перелом тіл хребців, у 4 — патологічний перелом довгих трубчастих кісток, у 3 — із зміщенням і попередньою фіксацією апаратними методами.

У хворих на рак грудної залози спостерігалися осередки М у різних відділах хребта, кістках таза, довгих трубчастих кістках. У пацієнтів із раком простати осередки М локалізувалися переважно в поперековому відділі хребта та кістках таза, а у хворих на рак легень — переважно в грудному відділі хребта й довгих трубчастих кістках.

У 3 хворих було виявлено по 3 осередки М (хребет, кістки таза, довгі трубчасті кістки), у 1 — 4 такі осередки, у решти хворих — по 2.

Рівень  $Ca^{++}$  у сироватці крові при лабораторному дослідженні становив від 2,3 до 2,56 ммоль/л, лише у 6 осіб перевищуючи 2,8 ммоль/л (у хворих з множинними ураженнями М у кістках таза та хребта).

Співвідношення характеру основної патології та М-уражень

Нозологічна форма, С-г	Характер М-ураження					
	остеолітичне		остеобластичне		змішане	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Грудної залози	14	93,3	—	—	1	6,7
Простати	—	—	5	45,5	6	54,5
Легень	—	—	—	—	7	100

Всі пацієнти раніше отримували спеціальне лікування в ОКОД. Перед його початком було виконано їх повноцінне обстеження з проведенням клініко-лабораторних досліджень: аналізу крові з формулою, тромбоцитів, БГЛ, загального аналізу сечі, крові на цукор, біохімічних досліджень крові з визначенням показників функції печінки, нирок, особливо вмісту сечовини, креатиніну, кліренсу останнього, рівня  $Ca^{++}$ , лужної фосфатази.

Проводили клініко-інструментальні дослідження: рентгенографію, КТ, МРТ, радіоізотопну діагностику (сцинтиграфію), УЗД внутрішніх органів та інші.

При відхиленні показників від норми перед початком спеціального лікування проводили їх корекцію. При значному відхиленні, а також за відсутності ефекту від корекції дану методику не застосовували.

Методику дистанційної гамма-терапії — променевого лікування, проводили на гамма-апаратах ЛУЧ-1, АГАТ-Р1 разовою осередковою дозою (РОД) 3 Гр, 10 фракцій, до сумарної осередкової дози (СОД) 30 Гр з одного або двох зустрічних полів.

Перед сеансом ПТ виконували в/в інфузію бонефосу (фірма "Schering") разовою дозою 300 мг на 400 мл 0,9%-вого розчину натрію хлориду тривалістю 2 години протягом 5 днів, до СОД 1500 мг.

Ентеральну сорбційну детоксикацію проводили препаратом «Белосорб» вітчизняного виробництва по 2 таблетки (0,9 г) двічі на день протягом усього курсу ПТ.

За показаннями хворі отримували супровідну терапію: знеболювальні, вітаміни, інфузії розчину глюкози 5–10 %-вого, неогемодезу, реосорбілакту, препарати із вмістом  $P+$ ,  $Mg+$ .

При невеликих осередках М та загальному задовільному стані, опромінювання проводили водночас на всі осередки, але не більше як на два.

При великих розмірах М-ураження та в ослаблених пацієнтів ПТ і внутрішнє введення бонефосу здійснювали циклами з перервою в 3 тижні. Так, за даною методикою по два цикли терапії отримали 22 хворих, по три цикли — 3, по чотири цикли — 1, опромінювання водночас двох осередків проведено у 7 хворих.

Після кожного циклу лікування проводили оцінку його результатів: стану больового синдрому, загального самопочуття за шкалою Карновського, виконували контрольні аналізи крові та сечі, біохімічні дослідження крові, рентгенологічний контроль процесів репарації та ремінералізації уражених кісткових структур. На даний час в ОКОД впроваджується методика комплексної діагностики множинних мета-

статичних уражень скелета із клініко-лабораторним визначенням рівнів білково-зв'язаного  $Ca^{++}$  та кислоти фосфатази як до початку лікування, так і по його завершенні, а також як для моніторингу ефекту проведеного лікування, так і для виявлення нових осередків М у кістках.

Після закінчення курсу терапії хворим призначали відповідне подальше лікування (ПХТ, гормонотерапію та інші), а також бонефос у вигляді капсул по 1600 мг щоденно, тривало.

Усі 33 хворі перенесли лікування за даною методикою задовільно. У процесі лікування погіршення як з боку соматичного стану, так і клініко-лабораторних показників не було.

Анальгезивний ефект настав у даних пацієнтів в середньому на 3–4-й день після початку терапії. Хворі до середини курсу відмовлялися від будь-яких знеболювальних середників.

Побічні ефекти при проведенні повторних курсів внутрішньовенних інфузій бонефосу були відсутні.

Застосування препарату «Белосорб» дозволило зменшити явища ендогенної інтоксикації, запобігти та значно полегшити променеві реакції, а також проводити повторні в/в введення бонефосу без виражених проявів токсичності.

При повторному звертанні хворих через 3 тижні за результатами контрольних рентгенологічних досліджень метастатичних осередків у кістках було виявлено ознаки задовільної репарації та ремінералізації кісткової тканини, стійкої стабілізації місця перелому.

Загальний анальгезивний ефект за стабільністю досягав 1 року й більше. Повторного опромінювання метастатичних осередків у пацієнтів не проводили. На даний час живі 29 осіб, 4 померли від генералізації захворювання.

Таким чином, застосування паліативної ПТ в поєднанні з введенням препарату «Бонефос» шляхом в/в інфузії з використанням ентеросорбційної детоксикації препаратом «Белосорб» поліпшує безпосередні результати лікування (скорочуються терміни перебування хворих у стаціонарі, прискорюється настання анальгезивного ефекту, швидше відбувається процес кісткової репарації, настає стійкий лікувальний ефект).

Застосування даної методики поліпшує якість життя та соціальну адаптацію хворих з множинними метастатичними ураженнями скелета. Для остаточного визначення ефективності запропонованої методики необхідне вивчення віддалених наслідків лікування та фармако-економічних аспектів.

Ю.А. Винник, А.Е. Котенко, В.В. Корнус

*Харківська медична академія післядипломної освіти,*

*Харківський обласний клінічний онкологічний диспансер*

## **Неoad'ювантна хемопроменева терапія у хворих на місцевопоширений рак прямої кишки** **Neoadjuvant chemoradiation therapy for local rectal cancer**

Нині проблема лікування раку прямої кишки (РПК), як і раніше, залишається досить актуальною, що пов'язано з певними факторами, серед яких три мають провідне значення.

Один з них — це висока захворюваність і смертність в Україні, які становлять 16,6 і 10,8 випадку на 100 тис. населення за 2001 рік (5–6-те місце в структурі онкологічної захворюваності) [1].

Ще одним важливим чинником є пізня діагностика РПК. Незважаючи на те, що дану локалізацію відносять до легкодоступних для дослідження, 60–70 % пацієнтів первинний діагноз встановлюють у III–IV стадії, які супроводжуються ускладненим перебігом хвороби: порушенням дефекації, частковою (28,6 %) і гострою кишковою непрохідністю (1,9 %), кровоточивістю з пухлини (70–90 %), а також запальними змінами [2–4].

Третій стосується впровадження в практику лікування нових ефективних технологій і способів оперування, здатних поліпшити віддалені й функціональні результати лікування хворих, повернути пацієнтів у звичне соціальне середовище. Операції при РПК вкрай травматичні й найчастіше супроводжуються інвалідизацією хворих, у зв'язку з цим поряд із принципами онкологічної радикальності проблема збереження природного пасажу по кишковій трубці істотно відбивається на якості життя хворих, їх соціально-психічній та трудовій реабілітації [5].

Ключовим методом лікування хворих на РПК є хірургічний, проте все більше поширюються комбіновані й комплексні методи терапії, ефективність яких є предметом дискусій [6, 7]. Залишається відкритим питання застосування поєданого хемопроменевого впливу на пухлину.

Мета дослідження — оцінити ефективність хемопроменевого впливу на пухлину в неoad'ювантному лікуванні у хворих на місцевопоширений РПК (Т 3–4).

У Харківській області на РПК за рік захворює близько 430 ± 5 % осіб. Спеціалізоване лікування одержують 69–70 % пацієнтів, з них тільки 67–78 % вдається виконати радикальні й умовно-радикальні оперативні втручання.

Дослідження здійснене на базі Харківського обласного клінічного онкологічного диспансеру. Для підвищення місцевої ерадикації пухлини хворим проводили неoad'ювантне хемопроменево лікування: дистанційну гамма-терапію розщепленим курсом

(СОД 40–70 Гр) у поєднанні з поліхемотерапією. Найчастіше застосовували цитостатики — це антиметаболіти групи піримідинів (5-фторурацил) з лейковорином і препарати платини. У нашому дослідженні застосовувалася така комбінація хемо препаратів: 1-й день — оксаліплатин 85 мг/м<sup>2</sup>, в/в інфузія 6 годин. З 2-го дня — 5-фторурацил 375 мг/м<sup>2</sup> № 5 з лейковорином 50 мг/м<sup>2</sup>. Операцію виконували через 2–3 тижні після закінчення курсу гамма-терапії.

Проведено порівняльний аналіз лікування 83 радикально оперованих хворих на РПК за період з 1995–2004 р., з місцевопоширеним процесом (Т 3–4), пацієнтам виконували неoad'ювантну терапію.

Для оцінки ефективності пропонованої методики проведено порівняльний аналіз пролікованих хворих на РПК. Досліджуваних пацієнтів розподілили на 2 клінічні групи за принципом обраної тактики лікування: 1-шу групу (контрольну) склали 59 хворих, яким передопераційно здійснювали променево лікування за радикальною програмою за розщепленою методикою класичним фракціонуванням (РОД 2 Гр до СОД 40–70 Гр); 2-гу групу — 24 хворих, яким таку ж схему променевого лікування доповнювали хемотерапією.

За основними прогностичними ознаками групи не відрізнялися. У дослідження були включені хворі з місцевопоширеним пухлинним процесом. На момент госпіталізації локальний процес у досліджуваних осіб був неоперабельним, з різким обмеженням рухомості пухлини, значним розширенням пресакральної клітковини. У зв'язку з цим неoad'ювантна терапія на початковому етапі має створити умови для виконання радикальної операції. Хворих з віддаленими метастазами в дослідження не включали. Всім пацієнтам з ураженням регіонарних лімфатичних вузлів проводили ад'ювантну поліхемотерапію (АПХТ).

Вивчення складу хворих щодо розподілу за статтю, віком, гістологічною структурою, формою росту пухлини, характером супутньої патології показало усереднену однорідність матеріалу, репрезентативність досліджуваних груп. Кількість чоловіків незначно переважала над кількістю жінок і коливалася в досліджуваних групах від 54 до 36 %. Хворі віком понад 60 років склали 39,5 %, більшість пацієнтів (71,2 %) належали до вікової категорії 51–70 років. Гістологічна структура досліджуваних пухлин представлена аденокарциномою різного ступеня диференціювання, в основному (61,7 %) середнього ступеня; їх кількість у досліджуваних групах становить 48,1–67,8 %, на високо й низькодиференційовані карциноми припало 19,2 й 16,2 % відповідно. За формами росту переважали блюдеподібні та ендодифітні пухлини (41,3–40,7 %), частка екзофітних пухлин склали 17,9 %, ураження регіонарних лімфатичних вузлів відзначено у 31,2 % пацієнтів. Супутні захворювання діагностовано в 60 (72,3 %) осіб, превалювали хворі на ІХС — 23 (38,3 %) і гіпертонічну хворобу — 12 (20 %).

Проведення неоад'ювантної терапії супроводжувалося місцевими й загальними ускладненнями. В 1-й досліджуваній групі кількість ускладнень складала 11 ( $19 \pm 5,1$  %): променевий ректит виявлено в 7 (11,9 %) хворих, лейкопенію I–II ст. — у 4 (6,8 %). В основній досліджуваній групі додатковий хемопроменевий вплив на пухлину не супроводжувався збільшенням кількості ускладнень — 5 ( $21 \pm 8,37$  %). Додаткова терапія не викликала диспептичних реакцій (0 ступінь токсичності). Променевий ректит I ст. діагностовано в 3 ( $13 \pm 6,93$  %) випадках. Не спостерігалось грубих порушень гемопоєзу — було відсутнє зниження кількості еритроцитів і тромбоцитів, у 2 ( $9 \pm 5,92$  %) пацієнтів встановлено лейкопенію I–II ст. Медикаментозна корекція ускладнень, що виникали і обмежувалася застосуванням спазмолітиків, анаболічних і нестероїдних препаратів місцево — свічки з метилурацилом, кетонал, нефлуан (ендогель). При лейкопенії призначали препарати для стимуляції лейкопоєзу — лейкоген і метилурацил. Короткочасне припинення лікування (не більше 10 днів) відбувалося, якщо кількість лейкоцитів була менше  $3 \cdot 10^9$ /л. У досліджуваних хворих ускладнення, пов'язані з проведеною неоад'ювантною терапією, не були підставою для припинення планового лікування.

За даними передопераційного обстеження, позитивна динаміка у структурі пухлини від впливу неоад'ювантної терапії мала місце практично в усіх хворих. Часткова регресія й стабілізація пухлинного процесу відзначені у 83 % пацієнтів: 48 (82 %) — у 1-й групі та 20 (84 %) — у 2-й. Місцева резектабельність пухлини в групі з хемопроменевим лікуванням збільшилася на 11 % і відповідала 78 % у першій групі й 89 % у другій. Незважаючи на місцевопоширений процес, у 76,5 % хворих вдалося виконати сфінктерозберігальні операції.

Морфологічні зміни вилучених препаратів показали, що в 78 % хворих 1-ї групи мав місце частковий патоморфоз пухлини, у 92 % хворих, що одержували хемопроменеве лікування, — ушкодження пухлинних клітин, при цьому в 2 (8,34 %) випадках установлені IV ступінь патоморфозу.

Ефективність і якість хірургічного лікування досліджуваних пацієнтів оцінювали за безпосередніми результатами лікування: інтра- і післяопераційними ускладненнями. Аналіз показав, що у 9 (10,9 %) пацієнтів оперативні втручання супроводжувалися різними ускладненнями, найчастіше ушкодженням просвіту кишкової трубки на етапах мобілізації 5 (6,03 %): у 1-й групі 2 (2,41 %) та у 2-й 3 (3,62 %). Інтраопераційні кровотечі спостерігалися у випадках, коли руйнівний етап був утруднений розмірами пухлини, а також значними фіброзними змінами мезоректума після променевого лікування (СОД 70 Гр). У досліджуваних хворих кровотечі виникли в 6 (7,23 %) випадках: 4 (4,82 %) — в 1-й групі та 2 (2,41 %) — у 2-й.

Кількість післяопераційних ускладнень у досліджуваних хворих складала 15 (18,1 %): 10 (16 %) у 1-й групі та 5 (18 %) — у 2-й. Хірургічні ускладнення діагностовано у 12 % пацієнтів 1-ї групи й 9 % — 2-ї, найчастіше зустрічалися гнійні хірургічні ускладнення: 9,64 % від усіх післяопераційних ускладнень. Серед них пов'язані з декомпенсацією постагресивної адаптаційної реакції склали 24 (28,9 %): 12 % в 1-й групі й 17 % — у 2-й.

Загальна післяопераційна летальність у нашому дослідженні становила 1 (1,7 %) випадок — у 1-й групі: хворий загинув від тазової флегмони, яка виникла в післяопераційному періоді. В осіб, що одержували хемопроменеве лікування, летальних випадків не було.

Проведено аналіз віддалених результатів. Місцеві рецидиви пухлини виявляли в період від 8 міс. до 4,2 року, при цьому 1,8 % рецидивних пухлин розвивалися в зоні анастомозу в перші 2 роки після виконання операції. У групі з хемопроменевим лікуванням кількість місцевих рецидивів пухлини зменшилася більш ніж у 2 рази, складаючи 16,9 % у 1-й групі і 7,4 % — у 2-й.

Середня тривалість життя хворих мала тенденцію до збільшення, однак вірогідно не збільшилася, що дорівнювало 3,21 року в 1-й групі й 3,47 — у 2-й. Таким чином, отримані результати свідчать, що використання хемопроменевого впливу на пухлину у хворих з місцевопоширеним РПК у неоад'ювантному лікуванні є обґрунтованим і доцільним. Застосування передопераційного хемопроменевого впливу на пухлину із препаратами платини третього покоління задовільно переноситься хворими (рівень токсичності I–II), підвищує ерадикацію пухлини, дозволяє збільшити на 11 % резектабельність, при цьому не зростає кількість післяопераційних ускладнень і летальність, вірогідно знижується кількість місцевих рецидивів у 2,5 рази й відзначається тенденція до збільшення середньої тривалості життя.

## Література

1. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горюх Е.Л. Рак в Україні 2001–2002 рр. — К., 2003. — 72 с.
2. Рак прямої кишки / Под ред. В.Д. Федорова. — М.: Медицина, 1987. — 319 с.
3. Пророков В.В., Мелихов А.Г., Кныш В.И. // *Практ. онкол.* — 2002. — Т. 3, № 2. — С. 77–81.
4. Барсуков Ю.А., Николаев А.Н., Тамразов Р.И., Ткачев С.И. // *Там же.* — С. 105–113.
5. Бердов Б.А., Невольских А.А., Титова Л.Н. // *Рос. онкол. журн.* — 2002. — № 3. — С. 52–55.
6. Воробьев Г.И., Одарюк Т.С., Костромина К.Н. и др. // *Ан. хирургии.* — 1997. — № 3. — С. 50–56.
7. Яцицкий Н.А., Васильев С.В., Чания З.Д. и др. // *Практ. онкол.* — 2002. — Т. 3, № 2. — С. 114–122.

Л.О. Гайсенюк, Г.В. Кулініч,  
С.М. Філіппова, Л.Г. Ланько

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

## **Променеві ушкодження легень у онкологічних хворих: клініка, діагностика, критерії ризику Radiation lesions of the lungs in cancer patients: clinical manifestations, diagnosis, risk criteria**

Променеві ушкодження (ПУ) легень — актуальна проблема сучасної радіології і онкології. Статистичні дані різних авторів про частість цієї патології суперечливі, що зумовлено відсутністю загальних критеріїв оцінки променевого ускладнення легень (від змін легеневого рисунка до тотального пульмоніту) [1–3].

Появу даних ускладнень зумовлюють: а) використання інтенсифікованих режимів опромінювання; б) променеве лікування місцевопоширених процесів; в) широке використання комплексних методів лікування, що підсилюють радіоуразуваність тканини легень; г) збільшення термінів виживаності пацієнтів, що сприяє діагностиці проявів променевої патології легень.

На думку більшості дослідників, головними факторами розвитку променевих ускладнень легень є великі сумарна осередкова доза та фракції опромінювання (пороговою є доза 2,67 Гр) та значний об'єм легень, що опромінюється [2, 4, 5]. Толерантність легеневої тканини до дії опромінення перебуває в межах 35–40 Гр, а при лікуванні злоякісних пухлин використовують дози 50–60 Гр, що й зумовлює характер променевих ускладнень легень. Залежно від часу, який минув після опромінювання, частість ушкоджень легень може складати від 15,8 до 24 % [6].

Серед променевих ускладнень легень виділяються променевий пульмоніт і променевий фіброз, які клінічно та патогенетично відрізняються між собою. Перший розвивається в терміні від 1,5 до 4–6 місяців після курсу променевої терапії (ПТ) і є, по суті, променевою реакцією легеневої тканини на опромінення. Клінічно більш значущою формою ПУ легень є променевий фіброз, який розвивається у терміні від 8 до 12 місяців після ПТ. На думку деяких авторів, променевий пульмоніт — це гостра, а фіброз — хронічна фаза одного процесу. В цілому даний погляд з окремими застереженнями, поділяють більшість дослідників як робочу версію [7, 8].

Променеві пульмоніти підрозділяють на ранні, які виникають у термін до 3 місяців, та пізні — від 3 до 6 місяців.

Клінічні прояви ПУ легень неспецифічні і зумовлені характером та ступенем тяжкості ускладнень, фазою розвитку патологічного процесу і супутніми захворюваннями.

У зв'язку з цим вивчення особливостей клінічної та інструментальної діагностики ПУ легень, а також шляхів їх профілактики та лікування є актуальним.

У роботі взято до уваги дані обстеження, лікування і наступного спостереження 35 хворих на РГЗ і 29 — на лімфогранулематоз (ЛГМ). У 20 пацієнток із РГЗ та 15 із ЛГМ діагностовано ранні променеві пульмоніти, які розвинулися в термін 1,5–3 місяців після ПТ. Пізні ПУ легень — променеві пульмоніти і фібрози діагностовано у 29 осіб (серед них 15 отримували ПТ з приводу РГЗ та 14 — з приводу ЛГМ).

Обстеження пацієнтів проводили в період 2–36 місяців після закінчення лікування.

У дослідженні були використані клінічні, лабораторні та інструментальні методи. Поглиблене терапевтичне дослідження передбачало ретельне вивчення стану серцево-судинної та респіраторної систем шляхом аналізу скарг пацієнтів, проведення детального об'єктивного обстеження з урахуванням результатів об'єктивних методів досліджень і висновків суміжних спеціалістів.

При лікуванні РГЗ II та III стадій ПТ застосовували в плані перед- та післяопераційної ПТ. Таке опромінювання пухлини грудної залози, надключичних, пахвових та парастернальних лімфовузлів проводили за методикою дрібного фракціонування: разові дози складали 2 Гр, сумарні на пухлину та регіонарні лімфовузли — відповідно 40 та 45 Гр. Лікування тривало 30–33 дні.

Хворим на ЛГМ проводили ПТ після 3–6 курсів хемотерапії. Програма ПТ охоплювала опромінювання зон ураження та субклінічних зон. Променевій дії піддавали медіастинальні, над- та підключичні, пахвові лімфовузли. Дистанційну ПТ проводили в режимі класичного дрібного фракціонування. Сумарна доза складала 35–40 Гр. По закінченні ПТ проводили до 6 курсів хемотерапії.

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

Верифікацію променевих змін легень у хворих здійснювали комплексним клініко-рентгенологічним та інструментальним дослідженням з подальшим динамічним контролем. У жодному зі спостережень не було перевищення загальноприйнятих толерантних доз опромінення, досягнутих стандартними методиками, щодо конкретної нозології і локалізації. Діагноз ПУ встановлювали з обов'язковим порівнянням рентгенограм після ПТ з вихідними, виконаними до лікування. Переважній більшості хворих проводили також комп'ютерну томографію, яка входила в план топOMETричної підготовки до ПТ.

Згідно з прийнятою класифікацією променевих легеневоїх змін (SOMA-EORTIC) виділено 4 ступеня вираженості променевих пульмонітів та променевого фіброзу. Таку патологію I ступеня в наших спостереженнях діагностовано у 22 з обстежених пацієнтів. Клінічні прояви були невираженими: сухий або малопродуктивний кашель, слабка задишка, зрідка — субфебрилітет. Фізикально у хворих від-

значалося жорстке дихання у прикореневих зонах. Рентгенологічні зміни характеризувалися посиленням і збагаченням легеневого рисунка за рахунок перибронхіальної та периваскулярної інфільтрації.

Другий ступінь ПУ діагностовано у 36 пацієнтів. Клінічна картина пневмоніту II ступеня в 5 хворих була більш вираженою: температура тіла підвищувалася до 38-38,5 °С, виникали слабкість, пітливість, сильний кашель з мокротинням, задишка при незначному навантаженні, серцебиття, болі у грудях. Фізикальні дані склалися із притуплення перкуторного звуку над легеньми, ослаблення з подальшою появою жорсткого дихання, сухих хрипів, тахіпное, тахікардії. На рентгенограмах виявлялися осередкові тіні з нечіткістю контурів, які зливалися між собою, складаючи затемнення. Корені легень безструктурні.

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

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

Третій ступінь вираженості пізніх променевих пульмонітів діагностовано у 5 осіб. На початкових стадіях розвитку процес нагадував другий ступінь, однак перебіг його був значно важчим за клінічними проявами.

До означених вище симптомів приєднувалися прояви дихальної і серцево-судинної недостатності, інтоксикації, лихоманка інтермітуючого характеру. Осередки затемнення у легеньх мали чітку тенденцію до злиття, із утворенням масивних інфільтратів у паренхімі. Основні симптоми розвивалися поступово, що іноді призводило до неправильної оцінки ступеня захворювання. Слід зазначити, що у низці випадків було неможливо провести чітку межу між II і III ступенями пульмоніту. Тривалість пульмоніту III ступеня становила 6-8 тижнів і потребувала тривалої медикаментозної і гормональної терапії.

Зворотної рентгенологічної динаміки змін у легеньх при III ступені пульмоніту, як правило, не було: 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 пульмонітів спостерігається при значній вираженості легневих змін — обширній інфільтрації або фіброзі паренхіми легень. Клінічно переважає симптоматика легеневої та легенево-сер-

цевої недостатності на фоні загальної інтоксикації. У низці випадків на фоні легеневого фіброзу відмічається розвиток значних за розмірами бул. У нашому спостереженні у 1 хворої вони стали джерелом спонтанного пневмотораксу.

З метою вивчення поширеності ураження легеневої тканини при розвитку променевих фіброзів 9 хворим було виконано перфузійну пульмосцинтиграфію з макроагрегатами альбуміну мічених <sup>99m</sup>Tc із візуальною оцінкою отриманих даних. На сцинтиграмах легень у 8 осіб отримано нерівномірний розподіл РФП зі зменшенням накопичення в зонах, відповідних ПУ. У 1 пацієнта з променевим фіброзом легень II-III ступеня виявлено зменшення площі зображення лівої легені на 30 %, порівняно з правою. В цілому проведення перфузійної пульмосцинтиграфії у хворих з ПУ легень показало виражену асиметрію перфузії в легеньх системою а. pulmonalis, частіше — в проекції коренів легень.

Для оцінки респіраторної здатності легень 28 особам з пізніми променевими пульмонітами та фіброзами проведено дослідження функції зовнішнього дихання з визначенням загальноприйнятих показників та комп'ютерною обробкою даних. Серед 8 хворих на РГЗ і 20 хворих на лімфогранулематоз нормальні показники отримано в 2 (25 %) та 3 (15 %) осіб відповідно. У решти пацієнтів відзначалися різного ступеня вираженості рестриктивні або обструктивні порушення, дихальна недостатність, зумовлена променевими ушкодженнями легень.

Таким чином, можна говорити що клініко-рентгенологічні прояви пізніх ПУ легень мають вигляд чітко окресленої патології, яка розвивається внаслідок терапевтичного опромінювання у онкологічних хворих і має часову залежність від термінів проведення ПТ. Однак діагностика цих ускладнень часто є утрудненою і вимагає диференціації з пневмонією, прогресуванням онкологічного процесу з утворенням осередкових і інфільтративних змін у легеньх, загостренням супутніх хронічних захворювань бронхів і легень. Це потребує використання комплексу сучасних клініко-інструментальних та рентгенологічних методів досліджень з метою своєчасної діагностики ПУ легень і призначення хворим адекватної медикаментозної терапії.

Критеріями ризику пізніх ПУ легень у онкологічних хворих можуть бути: супутня хронічна патологія органів дихання, перенесені гострі запальні процеси бронхів та легень, часті респіраторні захворювання. Важливим фактором розвитку пізніх ПУ легень є об'ємні пухлинні процеси у середостінні, що вимагає збільшення осередкових доз та поширення зон опромінювання. Важливою є також своєчасна оцінка початкових проявів ушкоджень — появи або посилення кашлю, задишки, субфебрилітету, болів у грудях у хворих на фоні ПТ або відразу після неї. Необхідність ранньої діагностики пізніх ПУ легень вимагає клініко-рентгенологічного динамічного спостереження за онкологічними хворими, які отримували ПТ.

На основі проведеного дослідження запропоновано програму клініко-інструментального обстеження онкологічних хворих, що отримали променево-терапію.

*Клінічна семіотика:*

кашель;

задишка;

болі в грудях;

підвищення температури тіла;

ознаки дихальної та легенево-серцевої недостатності.

*Лабораторно-інструментальні дослідження:*

рентгенологічне дослідження органів грудної клітки;

КТ органів грудної клітки;

перфузійна пульмосцинтиграфія;

вивчення функції зовнішнього дихання;

клінічний аналіз крові;

аналіз мокротиння;

бронхоскопічне дослідження.

## Література

1. Skopek J., Kolesnikov-Gauthier H., Wirquin V. // *Canc. Biother. Radiopharm.* — 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., Коноплянников 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.

К.О. Галахін, В.С. Іванкова,  
Л.І. Воробйова, Т.В. Хруленко,  
Г.М. Шевченко, І.М. Троїцька,  
Л.Т. Хруленко, В.С. Свінцицький,  
М.С. Кротевич

*Інститут онкології АМН України (Київ)*

**Особливості лікувального патоморфозу інвазивних форм раку шийки матки при поєднаному використанні променевої терапії та препаратів фторпіримідинового ряду**

**Peculiarities of therapeutic pathomorphosis of invasive forms of cervical cancer at combination of radiation therapy and fluoropyrimidine drugs**

Метою нашої роботи було визначення ефективності комбінації променевої терапії (ПТ) та 5-фторурацилу (5-FU), або капецитабіну при лікуванні хворих на рак шийки матки (РШМ).

Комбіновану терапію отримали 140 хворих на РШМ із поширеністю процесу T1b–2bN0–1M0. Проведено порівняльний аналіз лікувального патоморфозу видалених пухлин.

Променевий патоморфоз був більш виражений після застосування препаратів фторпіримідинового ряду і складав:  $16,4 \pm 1,3$  (поєднання ПТ з 5-FU), та  $8,1 \pm 0,8$  (поєднання ПТ з капецитабіном) порівняно з показниками  $40,5 \pm 3,4$  (після ПТ), та  $85,1 \pm 6,2$  (без ПТ та її модифікації).

Таким чином, аналіз лікувального патоморфозу карцином шийки матки демонструє різну протипухлинну ефективність застосованих засобів доопераційної антинеобластомної терапії. Зіставляючи ці результати можна визначитись відносно переваг застосування препаратів фторпіримідинового ряду і, насамперед, кселоди в радіомодифікувальних дозах у процесі доопераційної ПТ хворих на поширені форми РШМ.

Г.Д. Галка, Л.М. Бриндіков, І.Г. Дробнер,  
О.В. Ніколенко, О.П. Кондратюк

*Хмельницький обласний онкодиспансер*

**Методики проведення променевої терапії у хворих на рак грудної залози залежно від форм ракового процесу в занедбаних стадіях**

**Technique of radiation therapy in patients with breast cancer depending on the form of cancer process in advanced stages**

Комбіноване лікування хворих на місцевопоширений та набряково-інфільтративні форми раку грудної залози (РГЗ) III–IV стадії залишається актуальною проблемою сучасності, тому що кількість хворих у за давнених стадіях не зменшується. Водночас комбіноване лікування дає можливість не тільки збільшити термін та якість життя даної категорії хворих, але й створити можливості для подальшого оперативного лікування. Променева терапія (ПТ) є провідним методом на першому етапі лікування, бо дає можливість у хворих з виразкуваннями пухлини зупинити розпад та кровоточивість, досягти заживлення ракової виразки, поліпшити якість життя, соціальну реабілітацію, а у випадках набряково-інфільтративних форм зупинити поширення процесу.

Протягом 2000–2005 рр. в радіологічному відділенні Хмельницького обласного онкодиспансеру ПТ отримували 103 хворих з місцевопоширеними формами РГЗ із виразкуванням та набряково-інфільтративними формами. Віддалені результати простежено в 97 осіб. Гамма-терапію проводили на апаратах ЛУЧ-1 та АГАТ-Р при п'ятиденному фракціонуванні.

Опромінювання грудної залози проводили середніми фракціям — разова осередкова доза (РОД) 3 Гр, сумарна осередкова доза (СОД) 33 Гр та збільшеними фракціями (РОД 4 Гр, СОД 28–32 Гр). Всі

хворі були розподілені на 2 групи: 1-ша — 48 пацієнтів з місцевопоширеним раком з виразкуванням, яким проводили опромінювання збільшеними фракціями; 2-га — 49 жінок з набряково-інфільтративними формами, яким здійснювали опромінювання середніми фракціями.

Всім пацієнткам водночас проводили курси поліхемотерапії та гормонотерапії, залежно від патогенетичного варіанту пухлин.

У 1-й групі хворих було досягнуто загоєння виразки у 43 осіб (89,5 %); 35 після гамма-терапії та 5–6 курсів поліхемотерапії виконано оперативне лікування з подальшою гормонотерапією, що склало 72,9 %.

У 2-й групі хворих було досягнуто стабілізації процесу. Позитивний результат відзначено в 39 пацієнтів (79,6 %). Оперативне втручання виконано після 6–7 курсів поліхемо- та гормонотерапії у 21 випадку (42,8 %).

Водночас проводили лікування двом контрольним групам хворих у режимі звичайного фракціонування (РОД 2 Гр).

У 1-й групі (12 хворих) позитивний результат отримано в 7 (78,3 %) осіб; у 2-й (9 хворих) — у 5 (55,5 %).

Оперативне лікування проведено ще в меншій кількості хворих: у 1-й групі — 2, у 2-й — 1 пацієнтці.

Дворічна виживаність із задовільною якістю життя в 1-й групі становила 83,9, у 2-й — 79,4 %.

Отже, можна твердити, що наш досвід спостереження за хворими дозволяє дійти висновку, що пацієнткам з місцевопоширеним РГЗ із виразкуванням бажано проводити опромінення збільшеними фракціями, а з набряково-інфільтративними формами — середніми фракціями.

Лікування хворих у за давних стадіях із місцевопоширеними та набряково-інфільтративними формами РГЗ має проводитись комбіновано з включенням у перший етап лікування променевої, поліхемо- та гормонотерапії, залежно від патогістологічного варіанту. Проведення ПТ необхідно проводити диференційовано, залежно від форми захворювання.

А.О. Гонца, Р.В. Сенютович, В.І. Тащук,  
С.Ю. Кравчук

*Чернівецький обласний онкологічний диспансер,  
Буковинський державний медичний  
університет (Чернівці)*

## **Перспективи скринінгу раку в Україні: реальний погляд на проблему Prospects of screening for cancer in Ukraine. A realistic view of the problem**

Останніми роками на виконання державної програми МОЗ України «Онкологія» зроблено важливі кроки для забезпечення онкологічних диспансерів безкоштовними хемотерапевтичними препаратами,

новою діагностичною та лікувальною апаратурою. Втім, зауважимо, що в деяких диспансерах одержана високовартісна сучасна апаратура повною мірою не освоєна. Незважаючи на величезні капіталовкладення, суттєвого поліпшення показників лікування онкологічних хворих не сталося. Досвід зарубіжних країн свідчить про перспективність першочергового фінансування саме раннього виявлення раку, що дозволить досягти більшого ефекту при менших економічних витратах.

В Україні здійснено ряд скринінгових програм щодо раку грудної залози. Майже всі обласні центри досить повно оснащені мамографами, апаратами УЗД, мають навчений персонал. Водночас саме в цих центрах раннє виявлення раку грудної залози та інших зовнішніх локалізацій, незважаючи на достатні ресурси, далеко не відповідає очікуваному. Все свідчить про те, що ця проблема в Україні — питання не кадрів і діагностичної апаратури, а передусім розробки і впровадження нових організаційних технологій.

Майбутнє скринінгу покладають на сімейних лікарів у індивідуальному чи колективному варіантах з явним матеріальним заохоченням до цієї роботи (оплата за кожний конкретний огляд людини). Сучасний «сурогат» сімейного лікаря — дільничний терапевт та гінеколог, які часто десятками років обслуговують окремі сім'ї та дільниці, активним скринінгом раку не займаються.

На нашу думку, проблема забезпечення ефективного скринінгу раку в Україні лежить у площині формування груп генетичного та мультифакторного ризику й створення оперативної системи контролю скринінгу, дорученої районним онкологам і спеціальним центрам та онкологічним диспансерам. Ця система, однак, вимагає наукового обґрунтування, комп'ютерних програм і т. ін. В такому напрямку ми виконали перші ініціативні дослідження генетичних аспектів раку жіночої статевої сфери, опубліковані в перших в Україні монографіях «Скринінг раку молочної залози» та «Генетика для онколога». Ця робота проведена завдяки скромній спонсорській допомозі, хоча для її розвитку необхідна широкомасштабна усвідомлена підтримка держави, багатьох наукових центрів.

Сьогодні важлива, як для перехідного періоду до суцільної системи сімейних лікарів, інтенсифікація існуючих онкопрофоглядів. Тут ми бачимо різні варіанти, насамперед посилення організаційної роботи лікарів диспансеру, закладів загальної мережі — багатоденні виїзди фахівців у райони, амбулаторії, безпосередні огляди людей. Контрольна робота має бути замінена організаторською. Плідні реформаторські ідеї нового керівництва медичної галузі вимагають радикальної перебудови системи раннього виявлення раку.

Власне, ці ідеї реалізуються нині в Чернівецькому обласному онкологічному диспансері.

В.М. Горбенко

*Харківський обласний клінічний онкологічний диспансер*

**Рак щитоподібної залози в Харківській області: аналіз основних статистичних характеристик обласного канцер-реєстру**

**Thyroid cancer in Kharkiv region: analysis of main statistic characteristics of regional cancer register**

Зростання кількості випадків і ризику захворювання на рак щитоподібної залози (РЦЗ) в Україні та Харківській області вимагає вивчення цієї проблеми. Донедавна не приділялося необхідної уваги обліку захворюваності на РЦЗ, і цю нозологічну одиницю відносили до рубрики інших. Створення в Харківській області регіонарного канцер-реєстру [1], а також завершення формування Національного канцер-реєстру [2] дозволяють простежити динаміку росту онкологічного захворювання й реально оцінити онкоепідеміологічну ситуацію в області.

Захворюваність на РЦЗ в Україні зросла з 0,62 випадка на 100 тисяч населення до 4,3 — в 2003 році. Встановлено, що катастрофа на Чорнобильській АЕС призвела до суттєвого збільшення частоти цієї недуги в дітей в 8–10 разів [3], а з огляду на довготривалі прогнози пік захворюваності на тироїдний рак ще попереду.

За даними Національного канцер-реєстру, найвищий рівень захворюваності на РЦЗ відзначається на забруднених територіях Київської області, м. Києва, Чернігівської, Черкаської та Житомирської областей (від 3,2 до 11,0 на 100 тис. населення).

Вітчизняні й зарубіжні дослідники запевняють, що будь-яка радіоіндукована патологія потребує довготривалого моніторингу, тому проблема тироїдної патології в Україні зберігатиме свою актуальність ще протягом багатьох років. Ризик захворювання на РЦЗ після опроміювання залишається впродовж 50 років [4]. Проведено аналіз статистичних даних рівня захворюваності на РЦЗ населення Харківської області, представлених в обласному канцер-реєстрі за період з 1957 по 2004 рік.

У канцер-реєстрі Харківської області перебувають на обліку 2080 хворих на РЦЗ віком від 14 до 85 років, діагноз яких верифіковано морфологічно (цитологічним та гістологічним методами). Серед них 1730 (83,2 %) жінок, 350 (16,8 %) чоловіків.

Рівень захворюваності до 1986 року збільшувався від 1 до 30 випадків на все населення Харківської області, тобто по 1 випадку на рік на 3 млн населення. В 1987 році захворюваність зросла в 1,7 разу і була на цьому рівні до 1991 року, а згодом стала різко збільшуватися й досягла максимального рівня — 4,8 в 1997 році, коли була зареєстрована найбільша

кількість уперше виявлених випадків РЦЗ — 168 хворих.

За останні 5 років захворюваність стабілізувалася, однак показники 2002–2004 рр. не можна вважати повними, тому що за даними реєстрів США, Канади та Англії повна реєстрація випадків раку здійснюється протягом наступних 5–7 років.

При порівнянні стандартизованих показників захворювання в середньому по Україні, Харківській та Київській областях вони складають 1,94 у чоловіків й 6,42 у жінок, 1,96 та 4,07, а також 0,82 та 14,9 відповідно. Стандартизовані показники смертності в середньому по Україні такі: 0,62 у чоловіків і 0,97 у жінок; у Харківській області — 0,39 та 0,98, і в Київській — 0,63 і 0,87 відповідно. Аналіз цих даних свідчить про те, що захворюваність чоловіків на РЦЗ у Харківській області більша, ніж у середньому по країні, й більша, ніж на забрудненій радіонуклідами території Київської області. Оскільки показники смертності в Україні враховуються не за даними канцер-реєстру, а за даними державної статистики, порівнювати їх можна тільки між собою. З огляду на це стандартизований показник смертності чоловічого населення Харківської області вважається одним із найнижчих у країні. Захворюваність і смертність жіночого населення регіону відповідно в 2 і 2,5 рази вище, ніж показники чоловічого населення.

Пацієнтів старших вікових груп було істотно більше. Найвища кількість осіб кожної статі віком від 65 до 69 років — 280, що становило 13,5 % всіх хворих на РЦЗ, які перебувають на обліку, а віком від 55 до 85 років і старше — 1192 (57,3 %).

Оскільки формування Національного канцер-реєстру завершилося тільки в 2003 році, порівняння щодо виявлення РЦЗ за стадіями захворювання з іншими регіонами України проведено у спеціально відібраній групі кількістю 9549 осіб (1779 чоловіків і 7770 жінок, яким діагноз РЦЗ було встановлено в 1998–2002 рр.).

Як бачимо, в Харківській області серед цієї вибірки не була встановлена стадія процесу понад у 30 % хворих. Це свідчить про те, що всі вони обстежувалися й лікувалися в неспеціалізованих клініках, де визначенню стадій захворювання не приділяли належної уваги й де не використовували комплексне лікування РЦЗ. Отже, кількість пацієнтів, пролікованих такими методами в Харківській області, більша, ніж у середньому по Україні.

Проведене дослідження показало, що з моменту встановлення діагнозу 12,6 % хворих на РЦЗ помирає протягом року, при цьому включаючи не тільки хворих, яким діагноз визначили на пізніх стадіях хвороби. З'ясовано також, що серед хворих з I–II стадією 2,4 % помирають, не проживши й року, що мали III стадію — 17, а IV — 30,6 %. Найбільша кількість хворих, які померли впродовж року після встановлення діагнозу, це особи з нез'ясованою стадією захворювання. В цій групі помирає 34,7 % пацієнтів. Серед осіб з нез'ясованою стадією РЦЗ і проведеним

спеціальним лікуванням помирає 14,7 %, а з тих, хто не отримав його, — 54,9 % хворих.

Для порівняння слід акцентувати увагу на тому, що серед хворих, які отримали спеціальне лікування, частка померлих протягом першого року склала тільки 5,9 %, а серед тих, хто не був пролікований, помирає майже половина. Особливо це показово у хворих I—II стадій, яким своєчасно проведено спеціальне лікування, — частина померлих складає тільки 1,4 %, а серед тих, хто не отримав його, — 12,4 %.

Отже, аналіз статистичних даних рівня захворюваності на РЦЗ жителів Харківської області, представлених в обласному канцер-реєстрі з 1957 по 2004 рік, показав, що конче необхідно поглиблено вивчати цю проблему. Адже захворюваність на РЦЗ у Харківській області різко підвищилася з 1987 року й за 10 наступних років зростає в 3,2 рази.

Захворюваність чоловіків на тироїдний рак на разі перевищує середній показник України та Київської області. Втім дані смертності чоловічої частини населення нашого регіону від цієї патології є найнижчими по країні.

Неприпустимо високою залишається кількість хворих на злоякісні пухлини щитоподібної залози, які перебувають на обстеженні та лікуванні в неспеціалізованих закладах, де через неповне обстеження неможливо встановити стадію у понад 30 % пацієнтів і не проводиться спеціальне лікування понад 12 % хворих.

Проведене обстеження та лікування хворих на РЦЗ у спеціалізованих стаціонарах збільшує показник їх виживаності з моменту встановлення діагнозу та протягом року в 10 разів.

## Література

1. Горбенко В.Н., Уразов Ф.Л., Литвинов О.В., Шевчук Т.Е. // *Эпидемиология рака щитовидной железы в Харьковской области за последние 20 лет: Тез. докл. X съезда онкологов Украины.* — К.: 2001. — 11 с.
2. Федоренко З.П., Гулак Л.О. *Канцер-регистр Украины: анализ основных статистических характеристик рака.* — К.: *Рак в Украине, 1997.* — 11–12 с.
3. Тронько Н.Д., Богданова Т.И. *Рак щитовидной железы у детей Украины (последствия Чернобыльской катастрофы).* — К.: *Чернобыльинтеринформ.* — 200 с.
4. Shore R.E. // *Radiat. Research.* — 1992. — Vol.131. — P. 98–111.

В.М. Горбенко, Н.В. Белозер,  
К.А. Бутенко, В.В. Коломацька,  
О.С. Дудниченко

*Харківський обласний клінічний онкологічний диспансер*

## **Хемопроменеве лікування раку щитоподібної залози з використанням таксотеру Chemoradiotherapy for thyroid cancer using Taxoter**

Рак щитоподібної залози (РЦЗ) більшістю дослідників визнаний як хеморезистентний і тільки при

анапластичних формах або у неоперабельних випадках пропонують використання хемотерапії (С. Harmer, V. McCready, 1996).

Водночас застосування таксотеру для лікування новоутворів даної локалізації, як у режимі неoad'ювантної терапії і модифікації променевого лікування, так і для редуційної терапії місцевопоширеного РЦЗ уявляється перспективним (В.П. Старенький із співавт., 2003 р.).

Ми поставили собі за мету вивчити ефективність таксотеру (доцетакселу) як модифікувального фактора при передопераційній хемопроменевій терапії РЦЗ.

Під спостереженням перебували 32 хворих віком 29–64 роки (середній вік — 48,6 року). Жінок було — 28 (87,5 %), чоловіків — 4 (12,5 %). За стадіями процесу хворі розподілялися таким чином: Т2 — 6 осіб, Т3 — 22 і Т4 — 4. Папілярна структура РЦЗ мала місце в 21 хворого (65,6 %), фолікулярна — в 7 (21,9 %), структура солідного раку — в 1 (3,1 %) і анапластичного — у 3 (9,3 %). Метастази раку в регіонарні лімфовузли з одного боку виявлено в 12 із двох боків — у 4, метастази в легені — в 3 осіб.

Усіх хворих при госпіталізації обстежено клініко-лабораторними методами, зроблено УЗД з вимірюванням об'єму пухлиноподібних утворів щитоподібної залози (ЦЗ) і лімфатичних вузлів ший; для уточнення поширеності пухлинного процесу і співвідношення з навколишніми структурами ший проводили КТ і дослідження за допомогою МРТ. Діагноз у всіх пацієнтів було верифіковано цитологічним дослідженням за допомогою пункційної аспіраційної біопсії і згодом підтверджено гістологічним дослідженням резектованих ЦЗ.

У 6 хворих виконано субтотальну резекцію, у 2 зроблено трахеостому і резекцію перешийка ЦЗ з тканиною пухлини, 1 жінка померла від ракової інтоксикації через за давній стан процесу, з яким була госпіталізована до клініки (гістологічне дослідження проведено за результатами аутопсії), у 21 хворого виконано тироїдектомію і у 16 з них — футлярно-фасціальне видалення жирової клітковини ший з лімфатичними вузлами.

Після встановлення морфологічного діагнозу 29 пацієнтам проведено хемопроменеву терапію таксотером — 20 мг/м<sup>2</sup> 1 раз на тиждень (1; 8; 15; 21-й дні; сумарно — 80 мг/м<sup>2</sup>) у поєднанні з дистанційною гамма-терапією: РОД — 2 Гр щодня 5 разів на тиждень (СОД — 40 Гр).

Після проведеної передопераційної хемопроменевої терапії клінічно і за результатами порівняльних даних УЗД об'єми пухлиноподібних утворів ЦЗ і лімфатичних вузлів ший значно зменшилися. Регресія 50 % первинного об'єму пухлин відзначена в 3 хворих у стадії пухлини Т2; у 18 — у стадії Т3 і в 1 — в стадії Т4. Регресія 100 % лімфатичних вузлів встановлена в 6 осіб з 12 і зменшення їх об'єму на 50 % — у 8 з 14 пацієнтів. У 9 хворих під час операції сонна

артерія виділена з конгломерату метастатично змінених лімфатичних вузлів; у 14 трахея та її стінки без змін і без залишків пухлини виділені при тироїдектомії. У жодного пацієнта не виникло необхідності в резекції сусідніх органів.

Токсичність застосованого хемопротеневого лікування проявилася в 31 % хворих і не перевищувала 1-2 ступеня за критеріями СТС.

Таким чином, встановлено виражену ефективність використання таксотеру (доцетакселу) у дозуванні (20 мг один раз на тиждень) у поєднанні з дистанційною гамма-терапією (СОД 40 Гр) для зменшення об'єму пухлини і метастатично змінених лімфатичних вузлів шиї при РЦЗ.

Використання даного способу лікування при передопераційній підготовці місцевопоширеного РЦЗ як правило дозволяє виконати більш фізіологічне та щадне для навколишніх структур радикальне хірургічне втручання.

Є.С. Готько, О.В. Костик

*Ужгородський Національний університет,  
Закарпатський обласний онкологічний  
клінічний диспансер (Ужгород)*

### **Променева терапія у комплексному лікуванні місцевопоширеного і метастатичного раку грудної залози у чоловіків**

### **Radiation therapy in complex treatment of local and metastatic breast cancer in men**

Рак грудної залози (РГЗ) у чоловіків зустрічається рідко, проте є серйозною проблемою. В середньому на дану патологію припадає 1 % у структурі захворюваності на злоякісні новоутвори цього органа у представників обох статей [1, 2]. У структурі чоловічої онкозахворюваності РГЗ складає 0,2 %. Щороку в Україні від цієї недуги помирає близько 100 чоловіків, що становить 1,3 % від усіх хворих, які померли від РГЗ і 0,18 % від усіх чоловіків, які померли від злоякісних новоутворів [3].

До цього часу залишаються маловивченими багато аспектів раку чоловічої грудної залози. Таке становище пояснюється тим, що інформація про РГЗ базується, в основному, на ретроспективному аналізі невеликих за чисельністю груп. Зрозуміло, що проспективне вивчення даного захворювання поєднане з певними труднощами, головними з яких є великий відрізок часу, необхідний для набору достатньої для аналізу кількості пацієнтів, рідкісність цієї нозологічної форми, а також зміни у підходах до діагностики й лікування, які відбуваються у процесі тривалого набору хворих, стан яких аналізується. Лікування ж чоловіків, хворих на РГЗ, проводилося і проводиться на основі знань, отриманих у ході лікування жінок з такою патологією.

Той факт, що більше половини хворих чоловіків вперше звертаються за медичною допомогою з місцевопоширеним і метастатичним РГЗ, безперечно свідчить на користь необхідності набагато пильнішого вивчення даної проблеми.

На жаль, до 20 % чоловіків, які хворіють на РГЗ, на момент першого звертання до фахівців мають віддалені метастази пухлини [4–10]. Водночас, у 18–54 % пацієнтів віддалені метастази розвиваються після лікування локалізованих форм захворювання [9–14], найчастіше вони розташовані в кістках, легенях, печінці, головному мозку [14, 15]. Як бачимо, крім того, що ці дані підтверджують необхідність проведення ефективного комплексного системного лікування ранніх стадій РГЗ у чоловіків, вони змушують розробляти методи не менш ефективної терапії пізніх стадій захворювання. На сьогодні лікування місцевопоширених і генералізованих форм РГЗ у чоловіків включає застосування комплексу заходів: гормонотерапії, паліативної променевої терапії (ПТ) і, у деяких випадках, — паліативного хірургічного лікування.

У чоловіків з місцевопоширеними і метастатичними формами РГЗ ПТ має, в основному, паліативний характер. Опроміюванню підлягають як первинний осередок, так і ділянки метастатичного ураження.

Доцільність ПТ у таких хворих у літературі обговорюється доволі інтенсивно. Деякі автори застосовують її у 5–20 % пацієнтів [12, 14, 16–18], інші визначають показання до ПТ більш широко і проводять її у 60–80 % осіб із за давніми стадіями захворювання [10, 15, 19–25]. Єдиної думки щодо значення променевого методу лікування місцевопоширеного і метастатичного РГЗ на сьогодні немає. Вплив опромінення на виживаність цієї категорії хворих ряд дослідників беруть під сумнів. Одні твердять, що ПТ, яка проводиться чоловікам, хворим на РГЗ, не приводить до поліпшення виживаності [7, 10], інші статистично обґрунтовано доводять протилежне [9, 20].

Основне завдання ПТ у хворих чоловіків з місцевопоширеними і метастатичними формами РГЗ — підвищення виживаності без зниження якості життя пацієнтів. Цей метод показаний при великих розмірах і медіальній та центральній локалізації первинної пухлини, мультицентричності росту, великій кількості уражених лімфовузлів та нерадикальному характері оперативного лікування [26].

У дослідження було включено 168 чоловіків, хворих на РГЗ, які обстежувалися та отримували лікування у різних онкологічних закладах України й Росії в 1946–2000 рр. В усіх діагноз підтверджено гістологічно. Середній вік пацієнтів —  $56,1 \pm 11,2$  року. Наймолодшому було 19, найстаршому — 82 роки.

Відносно стадійності захворювання, пацієнти розподілилися таким чином (табл. 1). Рак in situ виявлено у 2 осіб; I стадія була у 22 пацієнтів (13,10 %), II — у 52 (30,96 %), III — у 53 (31,55 %) і IV — у 27 (16,07 %).

Таблиця 1

Розподіл хворих залежно від стадії захворювання

Стадія	Кількість хворих	%
0	2	1,19
1	22	13,10
2a	26	15,48
2b	26	15,48
3a	10	5,95
3b	43	25,60
4	27	16,07
Невідомо	12	7,14
Разом	168	100

Під місцевопоширеним РГЗ мали на увазі неоперабельний через великі розміри первинної пухлини і/або наявність конгломерату метастатичних лімфатичних вузлів, які неможливо видалити, рак IIIa—IIIb стадій; під метастатичним — рак із будь-якими категоріями T і N, при якому були виявлені віддалені метастази пухлини (M1), тобто IV-та стадія захворювання. Чоловіків із місцевопоширеним РГЗ у нашому дослідженні було 44, що склало 83,01 % від усіх пацієнтів, із діагностованою III стадією захворювання; з метастатичним — 27.

Серед хворих досліджуваної групи стадія IIIb захворювання при першому зверненні по медичну допомогу діагностована у 25,60 % випадків, а IV — в 16,07 %. Крім того, у 42,60 % хворих, у яких при першому звертанні була виявлена стадія 0—III РГЗ, генералізація процесу настала в ході лікування або після нього. Віддалені метастази виявлялися в середньому через 37 місяців після початку спеціального лікування. Локалізація віддалених метастазів у чоловіків, хворих на РГЗ, представлена на рис. 1.

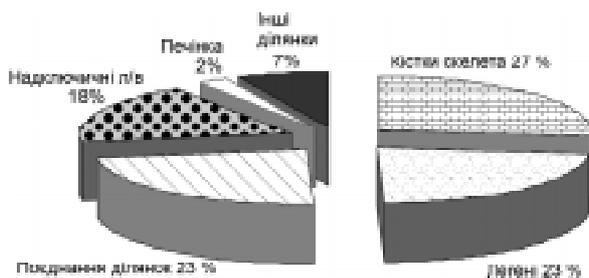


Рис. 1. Частота локалізації віддалених метастазів у хворих на РГЗ чоловіків

Променеву терапію проведено 30 хворим (68,18 %) з місцевопоширеним процесом і 10 (37,04 %) — з IV стадією захворювання (табл. 2).

Як монотерапія ПТ застосовували в небагатьох хворих лише у IV стадії захворювання, в інших випадках комбінували з хемо- і гормонотерапією і, інколи з паліативним хірургічним втручанням.

Ефективність різних видів лікування і їх комбінацій оцінювали за найбільш показовими критеріями — тривалістю життя хворих і безметастатичного періоду.

Таблиця 2

Розподіл хворих залежно від стадії РГЗ і проведення ПТ

Лікування ПТ	Місцевопоширений процес		IV стадія	
	абс.	%	абс.	%
Проводилося	30	68,18	10	37,04
Не проводилося	14	31,82	17	62,96
Разом	44	100	27	100

Під тривалістю життя мали на увазі інтервал (у місяцях) між початком спеціального лікування і смертю хворого (нецензуровані дані) або датою останньої інформації про те, що хворий живий (цензуровані дані). Якщо смерть хворого настала від інших причин (не від РГЗ), то такі дані також вважали цензурованими.

Тривалість безметастатичного періоду — інтервал (у місяцях) між датами початку спеціального лікування і першого виявлення віддалених метастазів (нецензуровані дані) або останньою інформацією про відсутність генералізації процесу (цензуровані дані).

Щоб виявити ступінь впливу на кумулятивну виживаність, використовували такі прогностичні ознаки РГЗ у чоловіків: вік пацієнта, індекс маси тіла (ІМТ), наявність у хворого гінекомастії, гістологічний варіант пухлини, рівень рецепторів естрогенів і прогестерону в новоутворі (ЕР і ПР), категорії T і N.

Крім цього, з'ясували ступінь впливу на кумулятивну виживаність хворих РГЗ з несприятливими прогностичними ознаками, до яких було віднесено і місцевопоширений процес таких методів лікування, як радикальне хірургічне втручання, гормонотерапія (антиестрогени), хемотерапія, орхіектомія та ПТ.

Статистичну обробку матеріалу виконували за допомогою прикладної програми Statistica'99 Edition компанії StatSoft, Inc. Для дослідження кумулятивної тривалості життя використовували методи survival analysis (аналіз виживаності), зокрема для двофакторного аналізу — LogRank (Mantel-Haenszel) тест, для багатфакторного — Gehan's Wilcoxon тест із побудовою графіків за Kaplan-Meier. Крім того, багатфакторний аналіз проводили за методом Cox regression, який комбінує методи непараметричного аналізу (таблиці доживання) і параметричного (регресійний аналіз). У інших випадках використовували дисперсійний, регресійний і кореляційний аналіз за відсутності необхідності обліку цензурованих даних, зокрема, методи  $\chi^2$ , Стюдента і побудови графіків лінійної регресії з перевіркою вірогідності відмінностей кореляцій факторів.

При аналізі впливу ПТ на тривалість життя пацієнтів з місцевопоширеним процесом виявлено, що цей метод статистично вірогідно підвищує виживаність чоловіків, хворих на РГЗ (рис. 2).

Встановлено факт значного поліпшення 5- і 10-річного виживання у групах пацієнтів, де ПТ була

введена у програму лікування ( $p = 0,03$ ). Таким чином, променевий метод — важлива ланка в комплексному лікуванні хворих на місцевопоширені форми РГЗ чоловіків, який дозволяє істотно поліпшити виживаність пацієнтів цієї категорії.

Результати дослідження впливу ПТ на тривалість безметастатичного періоду у таких хворих наведено в табл. 3 і на рис. 2.

Таблиця 3

Безметастатичне виживання чоловіків із місцевопоширеним РГЗ залежно від наявності у програмі лікування ПТ

Безметастатичне виживання, %			
5-річне		10-річне	
ПТ застосовувалася	ПТ не застосовувалася	ПТ застосовувалася	ПТ не застосовувалася
58,34 ± 11,25	37,11 ± 12,23	39,46 ± 15,78	11,31 ± 8,02

Як бачимо з табл. 3, тенденція до поліпшення безметастатичного виживання чоловіків з місцевопоши-

реним РГЗ, при лікуванні яких застосовували ПТ, простежується доволі чітко. Однак статистично підтвердити це положення не вдалося ( $p = 0,2$  Log-Rank Test) (рис. 3).

Незважаючи на те, що відмінності у безметастатичній виживаності чоловіків з місцевопоширеним РГЗ, які отримували і не отримували променеве лікування, статистично не вірогідні, вигляд графіків усе ж дозволяє припустити позитивний вплив даного методу терапії на запобігання віддаленому метастазуванню в пацієнтів.

Таким чином, на основі наведених даних можна констатувати факт загального позитивного впливу ПТ РГЗ у чоловіків на безметастатичну виживаність хворих. Однак від подальших коментарів, очевидно, слід утриматися, оскільки розв'язання цього питання потребує нових досліджень з більшою кількістю пацієнтів.

При проведенні багатофакторного аналізу методом Cox regression виявлено, що найбільш значущий вплив на виживаність хворих даного контингенту справляє статус регіонарних лімфатичних вузлів (категорія N) (табл. 4). Далі за ступенем зменшення впливу на виживаність хворих мають значення такі фактори: індекс маси тіла (імт) ( $p = 0,049$ ), гістологічний варіант пухлини ( $p = 0,077$ ), вік хворого ( $p = 0,13$ ). Ступінь впливу на тривалість життя пацієнтів таких факторів, як категорія T, рівень рецепторів естрогенів, наявність гінекомастії вкрай незначний.

Наведені дані стосуються всієї сукупності хворих. Для виявлення ступеня впливу різноманітних методів лікування на виживаність осіб з несприятливими прогностичними ознаками, базуючись на даних табл. 4, було сформовано групу пацієнтів з такими характеристиками: місцевопоширений процес; N2–3; 2-й і 3-й ступені злоякісності пухлини; середнє, тяжке і патологічне ожиріння. Відповідали водночас усім

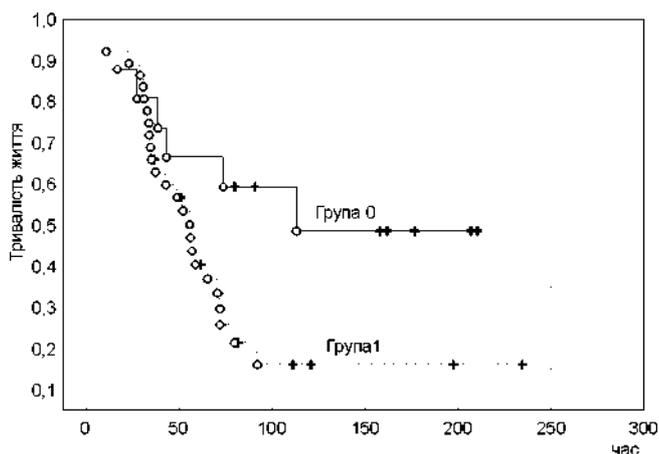


Рис. 2. Виживаність хворих на місцевопоширений РГЗ чоловіків залежно від наявності у програмі лікування ПТ (група 0 — хворі, що отримували ПТ; група 1 — що не отримували) ( $p = 0,03$  Log Rank Test); 0 — повна, + — цензурована

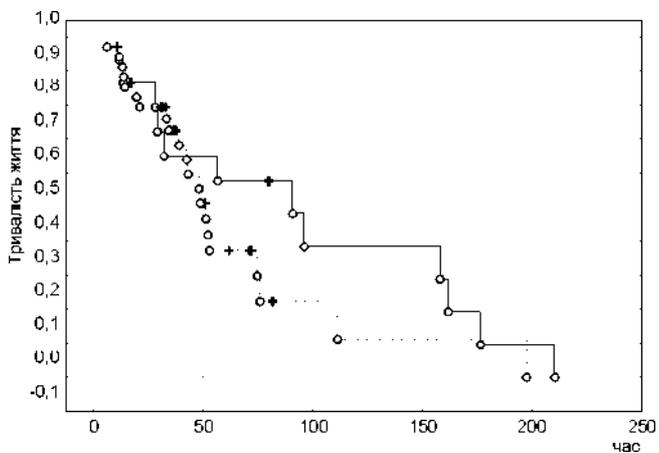


Рис. 3. Безметастатична виживаність хворих на місцевопоширений РГЗ чоловіків залежно від наявності у програмі лікування ПТ (група 0 — хворі, що отримували ПТ; група 1 — що не отримували) ( $p = 0,2$  Log Rank Test); 0 — повна, + — цензурована

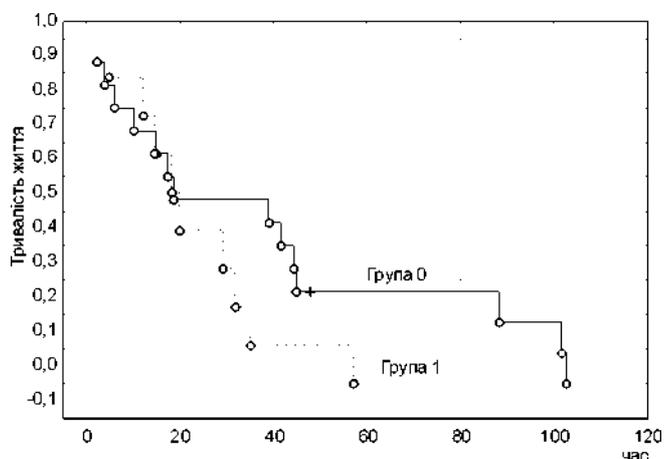


Рис. 4. Тривалість життя хворих на метастатичний РГЗ чоловіків, залежно від наявності в програмі лікування паліативної ПТ (група 0 — хворі, що не отримували ПТ; група 1 — що отримували) ( $p = 0,2$  Log Rank Test); 0 — повна, + — цензурована

переліченим ознакам 11 осіб. Результати багатофакторного аналізу методом Cox regression наведено в табл. 5.

Таблиця 4

Ступінь впливу різноманітних факторів на кумулятивну виживаність хворих на РГЗ чоловіків

Фактор	p	Рейтингове місце
Категорія N	0,000050	1
ІМТ	0,049361	2
Гістологічний варіант	0,077028	3
Вік	0,132629	4
Категорія T	0,506261	5
Рівень ЕР і ПР	0,644916	6
Гінекомастія	0,987885	7

Таблиця 5

Ступінь впливу методів лікування на кумулятивну виживаність хворих на РГЗ чоловіків з несприятливими прогностичними ознаками

Вид лікування	p	Рейтингове місце
Променева терапія	0,035980	1
Гормонотерапія	0,038337	2
Орхієктомія	0,186020	3
Хемотерапія	0,280162	4
Радикальна операція	0,536076	5

Як бачимо, найбільш значущий вплив на виживаність хворих з несприятливими прогностичними ознаками справляє все та ж ПТ ( $p = 0,036$ ), однак у цієї групи пацієнтів набула значення і гормонотерапія ( $p = 0,038$ ). Орхієктомія, хемотерапія та оперативне лікування впливають на виживаність пацієнтів у цій групі вкрай рідко або ж не впливають взагалі.

Аналіз виживаності хворих залежно від ділянки віддаленого метастазування пухлини показав, що прогностично «сприятливих» зон генералізації РГЗ у чоловіків не існує.

У хворих чоловіків з метастатичними формами РГЗ ПТ має паліативний характер. Опроміненню підлягають як первинний осередок, так і ділянки метастатичного ураження. Виживаність хворих з метастатичним РГЗ залежно від наявності у програмі лікування паліативної ПТ наведено на рис. 4.

Порівнюючи дві групи чоловіків з метастатичним РГЗ (які отримували і не отримували ПТ), ми дійшли висновку, що ПТ не дозволяє досягти збільшення тривалості життя цієї категорії пацієнтів і має застосовуватися винятково для поліпшення якості життя.

Отже ПТ є якнайважливішою складовою в комплексному лікуванні місцевопоширених форм РГЗ у чоловіків. Застосування її у програмі комплексного лікування дозволяє досягти об'єктивного поліпшення результатів лікування — збільшення тривалості життя чоловіків з місцевопоширеними формами РГЗ.

Статус регіонарних лімфатичних вузлів у таких пацієнтів є найважливішим прогностичним фактором даної форми захворювання.

У хворих з прогностично несприятливими формами РГЗ (поєднання місцевопоширеного процесу, N 2–3, другий і третій ступінь злоякісності пухлини, середній і вищі ступені ожиріння) ПТ справляє найбільш виражений, статистично значущий вплив на збільшення тривалості життя пацієнтів даного контингенту.

У хворих з генералізованими формами РГЗ чоловіків ПТ має паліативний характер і у деяких випадках дозволяє досягти поліпшення якості життя пацієнтів.

## Література

1. Sasco A.J., Lowenfels A.B., Pasker-de Jong P. // *Int. J. Cancer.* — 1993. — Vol. 53. — P. 538–549.
2. Volpe C.M., Raffetto J.D., Collure D.W. et al. // *Am. Surg.* — 1999. — Vol. 65. — P. 250–253.
3. Рак в Україні 1998–2000. Заболеваемость, смертность, показатели деятельности онкологической службы. Бюллетень Национального Канцер-регистра Украины. — К., 2001.
4. Летагин В.П. // *Вестн. РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* — 2000. — № 4. — С. 58–62.
5. Bezwoda W.R., Hesdorffer C., Dansey R. et al. // *Cancer.* — Vol. 60. — P. 1337–1340.
6. Ciatto S., Iossa A., Bonardi R. et al. // *Tumori.* — 1990. — Vol. 76. — P. 555–558.
7. Gough D.B., Donohue J.H., Evans M.M. et al. // *Surg. Oncol.* — 1993. — Vol. 2. — P. 325–333.
8. Hultborn R., Friberg S., Hultborn K.A. // *Acta Oncol.* — 1987. — Vol. 26. — P. 241–256.
9. Lartigau E., el-Jabbour J.V., Dubray B. et al. // *Clin. Oncol.* — 1994. — Vol. 6. — P. 162–166.
10. van Geel A.N., van Slooten E.A., Mavrunac M., Hart A.A. // *Br. J. Surg.* — 1985. — Vol. 72, № 9. — P. 724–727.
11. Borgen P.I., Wong G.Y., Vlamis V. et al. // *Ann. Surg.* — 1992. — Vol. 215. — P. 451–459.
12. Digenis A.G., Ross C.B., Morrison J.G. et al. // *South Med. J.* — 1990. — Vol. 83. — P. 1162–1167.
13. Hultborn R., Friberg S., Hultborn K.A. et al. // *Acta Oncol.* — 1987. — Vol. 26. — P. 327–341.
14. Salvadori B., Saccozzi R., Manzari A. et al. // *Eur. J. Cancer.* — 1994. — Vol. 30A. — P. 930–935.
15. Sandler B., Carman C., Perry R.R. // *Am. Surg.* — 1994. — Vol. 60. — P. 816–820.
16. Crichlow R.W., Kaplan E.L., Kearney W.H. // *Ann. Surg.* — 1972. — Vol. 175. — P. 489–494.
17. Heller K.S., Rosen P.P., Schottenfeld D. et al. // *Ibid.* — 1978. — Vol. 188. — P. 60–65.
18. Ouriel D., Lotze M.T., Hinshaw J.R. // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1984. — Vol. 159. — P. 373–376.
19. Appelqvist P., Salmo M. // *Acta Chir. Scand.* — 1982. — Vol. 148. — P. 499–502.
20. Erlichman C., Murphy K.C., Elhakim T. // *J. Clin. Oncol.* — 1984. — Vol. 2. — P. 903–909.
21. Guinee V.F., Olsson H., Moller T. et al. // *Cancer.* — 1993. — Vol. 71. — P. 154–161.
22. Scheike O. // *Br. J. Cancer.* — 1974. — Vol. 30. — P. 261–271.
23. Schuchardt U., Seegenschmiedt M.H., Kirschner M.J. et al. // *Am. J. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 19, № 4. — P. 330–336.
24. Schuchardt U., Seegenschmiedt M.H., Kirschner M.J. et al. — *Strahlenth. Onkol.* — 1996. — Vol. 172, № 7. — P. 369–375.
25. Spence R.A.J., Mackenzie G., Anderson J.R. et al. // *Cancer.* — 1985. — Vol. 55. — P. 648–652.
26. Летагин В.П., Лактионов К.П., Высоцкая И.В., Котов В.А. Рак молочной железы. — М.: БПВ, 1996.

Н.А. Дорофеева, А.П. Коломийчук,  
Л.П. Чибисов, Є.І. Абалмасов,  
Ю.К. Гичкин, М.А. Копитін,  
А.Н. Косенко

*Алчевський міський онкологічний диспансер,*

*Алчевська міська лікарня*

*(Луганська обл.)*

### **Застосування спіральної комп'ютерної томографії при плануванні променевої терапії у хворих на рак легені**

### **The use of helical computed tomography at radiotherapy planning in lung cancer**

Рак легені (РЛ) займає одне з перших місць серед злоякісних новоутворів органів дихання у промислових регіонах Донбасу. У понад половині випадків РЛ діагностується в за давнених стадіях. Одним з основних методів променевої діагностики є спіральна комп'ютерна томографія (СКТ), а лікування — променева терапія (ПТ).

Метою роботи було уточнення можливостей СКТ при плануванні ПТ у хворих на РЛ.

Проаналізовані результати комплексного обстеження 47 хворих на РЛ (41 чоловік та 6 жінок віком від 49 до 76 років). Центральний РЛ був виявлений у 34, периферичний — у 13 пацієнтів. Усім хворим виконували поліпозиційну рентгенографію, СКТ і КТ високого розрізнення. За допомогою СКТ в 11 хворих діагностовано поширений процес, тоді як при звичайному рентгенівському дослідженні ці зміни не визначалися. Опромінювання хворих проводили на апаратах дистанційної терапії АГАТ-С та «Промінь». У 36 випадках, із використанням СКТ і можливості програмного забезпечення робочої станції, при плануванні ПТ наносили систему координат для точного визначення локалізації пухлини, її розмірів, глибини залягання з дотриманням основного правила клінічної топографії: досліджувати хворого в положенні тіла, ідентичному при укладанні.

Визначена висока ефективність СКТ у виявленні РЛ. Отримана інформація дозволила судити про справжній розмір пухлини, її взаємовідношення з плеврою, бронхами і судинами, ступінь поширення на лімфатичні вузли середостіння. Дані СКТ дозволяють визначити метастатичні ураження кісткових структур грудної клітки: грудних хребців, лопаток, ребер. Використання стандартного протоколу сканування, при необхідності з високим розрізненням і нанесенням системи координат, дозволило визначити точне просторове розташування пухлини, скласти топографо-анатомічну схему поперечного перетину тіла на рівні максимального розміру пухлини, сформувати оптимальні поля опромінення для підведення до пухлини планованої дози.

На підставі отриманих даних можна зробити висновки, що СКТ є методом променевої діагностики РЛ, якщо забезпечує високе розрізнення. Виконання

дослідження з нанесенням системи координат значно полегшило процес планування ПТ, дозволило розробити оптимальні умови для підведення адекватної дози до пухлини, значно знижуючи вплив на навколишні тканини.

Ю.В. Думанський, Н.Г. Семікоз,  
А.І. Ладур, А.Е. Ушакова, В.Н. Кравцова  
*Донецький обласний протипухлинний центр,  
Донецький державний медичний університет  
ім. М. Горького*

### **Регіонарна внутріартеріальна поліхемотерапія в лікуванні злоякісних пухлин щелепно-лицьової ділянки**

### **Regional intra-arterial polychemotherapy in malignant tumors of the maxillofacial area**

До злоякісних новоутворів щелепно-лицьової ділянки (ЩЛД) належать пухлини язика, слизової порожнини рота, мигдаликів, придаткових пазух та деяких інших.

Щорічно в Донецькій області реєструється понад 400 первинних хворих з даною локалізацією процесу, що складає близько 10 випадків на 100 тис. населення. У структурі захворюваності на злоякісні новоутвори близько 3 % нових зареєстрованих випадків припадає на пухлини ЩЛД.

Незважаючи на те, що більшість цих новоутворів належать до візуальних локалізацій, можливості їх радикального хірургічного лікування обмежені через складність та високу травматичність оперативних утручань у цій зоні, а також через поширений пухлинний процес, що належить до III–IV стадії захворювання у половині хворих на момент встановлення діагнозу.

Ситуація, що склалася, вимагає розробки нових ефективних методів лікування. Останнім часом одним із перспективних напрямків у лікуванні даної категорії пацієнтів визнають комбіноване лікування, компонентом якого є тривала регіонарна внутріартеріальна поліхемотерапія (РВПХТ).

У Донецькому обласному протипухлинному центрі впродовж 2003–2004 рр. проліковано 22 хворих на рак ЩЛД із застосуванням РВПХТ. У 14 (63,6 %) з них був рак слизової порожнини рота, у 3 (13,6 %) — язика, у 2 (9,1 %) — мигдалика, у 2 (9,1 %) — придаткових пазух, в 1 (4,5 %) — слизової залози.

Вік хворих становив від 34 до 75 років. Середній вік дорівнював  $54,2 \pm 0,4$  р.: у чоловіків —  $52,8 \pm 0,3$  р., у жінок —  $58,8 \pm 0,5$  р.

Чоловіки склали 77,3 % (17 осіб) від усіх пролікованих, а жінки відповідно 22,7 % (5 осіб).

Згідно з прийнятою в країні міжнародною класифікацією TNM, розподіл за стадіями був таким: II — 7 (31,8 %), III — 8 (36,4 %) та IV — 7 (31,8 %) хворих.

Для РВПХТ застосовували басейн зовнішньої сонної артерії. Катетер вводили безпосередньо в просвіт зовнішньої сонної артерії чи її гілок (язикової, лицьової). Катетеризацію артерії здійснювали під ендотрахеальним наркозом. Робили розріз шкіри довжиною 7–8 см вздовж груднино-ключично-соскоподібного м'яза. Гострим і тупим засобами виділяли судинно-нервовий пучок, оголювалася загальна сонна артерія, її біфуркація, зовнішня сонна артерія. Останню брали на тримачі вище й нижче відходження верхньої щитоподібної артерії. По передньовнутрішній стінці зовнішньої сонної артерії виконували артеріотомію, в просвіт судини вводили й фіксували катетер після попереднього забарвлювання зони ураження розчином метиленового синього для візуалізації та вибору оптимальної глибини введення катетера. Рану дренивали, ушивали пошарово, а катетер додатково фіксували до шкіри окремими шовковими швами. Катетер заповнювали розчином гепарину із розрахунку 1000 ОД гепарину (1мл) на 4 мл 0,9 %-ого фізіологічного розчину. У перші дві доби до катетера вводили антибіотики, анальгетики, нестероїдні гормональні препарати (преднізолон, дексаметазон) з метою ліквідації чи зменшення супутнього перифокального запалення в зоні пухлинного ураження. Внутріартеріальне введення хемопрепаратів починали на 2–3-тю добу.

Застосовували протипухлинні препарати за схемою СМФ у поєднанні з лідокаїном та дексаметазоном (преднізолоном). Курс лікування складав 12 днів. Інтервал між курсами хемотерапії дорівнював 2–3 тижням. У проміжках між курсами хемотерапії катетер, у разі необхідності, застосовували для введення анальгетиків, антибіотиків та гормональних препаратів. Мінімальна кількість курсів хемотерапії — 1, максимальна — 4.

Усі хворі із РВПХТ отримували променеву терапію (ПТ) у два етапи. На першому етапі проводили дистанційну гамма-терапію на пухлину й шляхи лімфовідтоку (СОД 40 Гр). Через три тижні проводили другий етап ПТ (СОД 20 Гр). Сумарно за два етапи до пухлини й шляхів лімфовідтоку підводили дозу, що відповідає 60 Гр. У 15 (65,2 %) хворих лікування починали з ПТ, а потім здійснювали катетеризацію артерії та внутріартеріальну хемотерапію. У 7 пацієнтів після внутріартеріальної хемотерапії проводили ПТ. У 10 осіб виконано катетеризацію зовнішньої сонної артерії. У зв'язку з поширенням пухлинного інфільтрату практично до біфуркації загальної сонної артерії в двох випадках катетер було встановлено в основному стовбурі зовнішньої сонної артерії через верхню щитоподібну. В 1 хворого одночасно проведено операцію Крайля. В 9 спостереженнях виконано катетеризацію язикової артерії на боці ураження та в 3 — катетеризацію лицьової артерії, у тому числі в 1 випадку — через основний стовбур зовнішньої сонної артерії. Ускладнень, летальних результатів, пов'язаних безпосередньо з катетеризацією артерій, не було.

У всіх хворих після РВПХТ відзначалося зменшення болю, зникнення клінічних проявів перифокального запалення. У 5 (22,7 ± 9,1 %) була часткова регресія пухлин, а в 1 (4,5 ± 4,5 %) — повна регресія з епітелізацією слизової на місці новоутвору.

Досвід лікування 22 пацієнтів дозволив зробити висновок про те, що катетеризація зовнішньої сонної артерії належить до оперативних втручань, при яких ризик розвитку ускладнень мінімальний.

Регіонарна внутріартеріальна поліхемотерапія у 27,3 ± 9,7 % пацієнтів приводить до регресії пухлини й у 100 % дозволяє досягти суб'єктивного ефекту, а саме: зменшення болю, поліпшення жувальної функції.

Викладене вище дозволило нам дійти висновку про доцільність продовження даного дослідження з метою оцінки віддалених результатів лікування хворих із такою складною патологією, як пухлини ЦЛД.

Ф.Д. Євчев

*Одеський державний медичний університет*

### **Медикаментозний супровід променевого лікування хворих із рецидивом раку гортані Drug support of radiation therapy in laryngeal cancer relapses**

Незважаючи на певні успіхи хірургічної техніки, методів променевої терапії (ПТ) й ад'ювантної системної терапії, показники виживаності хворих на рак гортані (РГ) та з рецидивом істотно не збільшуються. Причиною незадовільних результатів лікування є запізне звернення хворих за допомогою. Особливо тривожним є той факт, що 47 % пацієнтів становлять особи працездатного віку [1, 2]. Актуальність цієї проблеми підтверджують дані Національного ракового реєстру Інституту онкології АМН України, згідно з яким у нашій країні щорічно хворіють на рак до 160 тис. і помирають від нього близько 100 тис. осіб. ЛОР-онкозахворюваність становить близько 7000 випадків (7,8 %) від усієї виявленої онкопатології з популяції 50 млн жителів України. У порівнянні з показниками США — з 247 млн жителів за рік виявляють 50000 (0,02 %) хворих. Із наведених даних випливає, що проблема своєчасного визначення діагнозу, лікування і спостереження таких хворих, незважаючи на доступність медичної допомоги, є досить складною. Це свідчить про нагальну потребу в розробці Національної програми діагностики, оскільки радикальне й ефективне лікування можливе тільки на ранніх стадіях пухлинної хвороби. Для лікування хворих на РГ I і II стадій віком понад 50 років застосовують переважно променеве лікування. Його алгоритм при III–IV стадіях хворих на РГ та рецидив є складним. Монометоди неефективні, а п'ятирічна виживаність цих хворих становить 15–45 % [1–4]. У таких пацієнтів реєструються виражені явища

інтоксикації. Використовувана ПТ як передопераційний етап та у післяопераційному періоді з профілактичною метою на зони регіонарного метастазування завжди ускладнюється променевим токсикозом. Накладення пухлинного і променевого токсикозу характеризується неспецифічним набором токсичних метаболітів. При цьому порушується функціонування антиоксидантної системи організму, що вже не справляється з численними агресивними окисними агентами. Алкоголь і вірусно-бактеріальний фон у хворих є основою екзогенної інтоксикації [4–6]. Тому в комплекс, який супроводжує ПТ, доцільно призначати препарати, що знижують метаболічну інтоксикацію. Проведення детоксикації під час ПТ слід визнати ефективним методом радіомодифікувальної терапії [7–9]. Як правило, хворі з рецидивом РГ вже одержували ПТ. З метою підвищення ефективності (подолання променевої резистентності) повторної ПТ рекомендуються радіомодифікувальні препарати її супроводу, які не сприяють стимулюванню пухлинного процесу [3, 9–11]. На жаль, в онкології немає єдиної думки про якісну перевагу певних препаратів, які використовуються у супроводі основного лікування та які надають специфічну хемопротекцію. У цій ситуації важливим є пошук засобів, які ослаблюють побічну дію ПТ на нормальні тканини й органи. Особливо актуальним є використання високоєфективних фармакологічних препаратів, які зменшують побічну дію ПТ та знижують ризик ускладнень [3, 4, 8, 10]. З цих позицій великий інтерес становить екзогенний церулоплазмін (ЦП), що має здатність інгібувати процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і чинить виражену антигіпоксичну дію [3, 7, 8, 9, 11]. Церулоплазмін — складний багатфункціональний білок, альфа 2-глікопротеїд, який має детоксикаційну, імунологічну, репаративну дію для тканин та стимулює гемопоез [7, 8]. Механізм антигіпоксичної дії ЦП зумовлений його специфічним впливом на енергетичний обмін. Оскільки ЦП є основним антиоксидантом плазми крові, то він здатний інгібувати процеси ферментативного і неферментативного ПОЛ за рахунок нейтралізації перекисних радикалів і активації супероксиддисмутази та інших ферментів антиоксидантної системи. Друга група — флавоноїди, які характеризуються низькою токсичністю та мають вибірково, специфічну фармакологічну дію на організм. Біологічна активність флавоноїдів здійснюється їх глікозидами, які беруть участь в окисно-відновних процесах. Специфічні властивості протектази характеризується тим, що в середовищі організму внаслідок біохімічних перетворень протектазид утворює високоактивні проміжні продукти — радикали. Нині встановлено, що всі природні фенольні сполуки в організмі повністю витрачаються або інактивуються. Широке застосування флавоноїдів у всьому світі свідчить про перспективність і надійність цих біологічно активних речовин. Відомо, що деякі біофлавоноїди можуть служити природними агентами хемопротекції онкологічних захворювань. Мета до-

слідження — обґрунтування й оцінка ефективності застосування протектази та екзогенного ЦП у хворих з рецидивом РГ під час ПТ. Досліджували 75 хворих з рецидивом РГ у лімфовузлах ший. Середній вік пацієнтів — 55 років, тобто працездатний вік. Обстежувані підлягали радикальному хірургічному лікуванню, від якого вони відмовилися. Хворі перебували на лікуванні в онко-ЛОР відділенні МКЛ № 11 з 2000 до 2004 р. Пацієнти були розподілені на три рівнозначні групи по 25 осіб. Призначалася дистанційна гамма-терапія на апараті АГАТ-С за загальноновизнаною методикою класичного фракціонування сумарною дозою по 2 Гр при п'ятиденному робочому тижні. Як терапію супроводу в першій групі призначали екзогенний церулоплазмін у дозі 0,2 г на 400,0–0,9 % -вого розчину натрію хлориду за дві години до опромінювання протягом двох тижнів. Переносність ЦП була позитивною, і тільки у 2 % хворих спостерігався головний біль, пов'язаний, імовірно, зі швидким введенням препарату. Другій групі призначали протектазид за схемою, наведеною в інструкції, протягом місяця, починаючи за тиждень до ПТ. Третя (контрольна) група одержувала інгаляції 0,9 % -вого розчину натрію хлориду за годину до опромінювання протягом 12 днів.

Критеріями ефективності проведеної ПТ були такі показники: вираженість променевого дерматиту, больового й астеновегетодистонічного синдрому, вміст ендогенного церулоплазму в сироватці крові та слині, а також дані ультразвукового дослідження лімфовузлів ший (УЗД проводили на апараті Siemens somali). Кров на ЦП брали вранці натще. Дослідження здійснювали за методикою Ревіна (модифікація С.В. Бестужева) до лікування і відразу після його закінчення.

Проведену за радикальною програмою ПТ хворі 1-ї та 2-ї груп перенесли задовільно. Серед 25 хворих першої групи, яким призначали ЦП як терапію супроводу, у 4 астеновегетодистонічний синдром був помірно виражений (головний біль та безсоння). Ці скарги зустрічалися в осіб з алкогольною залежністю. Променевий дерматит шкіри ший був злегка виражений. Рецидивна пухлина повністю регресувала в усіх досліджуваних.

Група хворих, яким призначали протектазид, також перенесла ПТ без ускладнень. У цій групі був відсутній синдром астеновегетодистонічних порушень, хворі були психоемоційно стійкими, відзначалося поліпшення сну. У 6 осіб визначали больовий синдром плечових суглобів і у 9 — виражений променевий дерматит, який проявився гіперпігментацією шкіри ший. Рецидивна пухлина регресувала у 14 осіб, лише у 6 частково, тобто регресія рецидивної пухлини була більша ніж 50 %.

Тільки у 3 пацієнтів контрольної групи, яка отримала інгаляції з фізіологічним розчином, ПТ пройшла без ускладнень, але у них спостерігався больовий та астеновегетодистонічний синдром. У 8 пацієнтів цієї групи внаслідок наявності променевого епітеліту і

больового синдрому лікування було перервано на різні терміни. Чотирнадцять хворих закінчили ПТ з помірно вираженим больовим синдромом та астеновегетодистонічними порушеннями (безсоння, зниження артеріального тиску і втрата апетиту).

Вміст ЦП в сироватці крові та слині до і після лікування істотно не відрізнявся у 1-й та 2-й групах. У хворих контрольної групи вміст ЦП після лікування вірогідно підвищився порівняно зі здоровою групою (таблиця).

*Динаміка вмісту церулоплазміну в сироватці крові та слині у хворих з рецидивом РГ на різних етапах діагностико-лікувального процесу*

Група	Вміст ЦП в сироватці крові	
	до лікування	після лікування
Рецидив РГ в лімфовузлах, n = 25 (1-ша група)	350,47 ± 4,17 112,72 ± 6,17	370,76 ± 5,17 104,70 ± 4,28
Рецидив РГ в лімфовузлах, n = 25 (2-га група)	352,21 ± 5,34 113,07 ± 7,24	348,26 ± 11,00 107,17 ± 5,37
Рецидив РГ в лімфовузлах, n = 25 (контрольна група)	352,21 ± 5,34 113,07 ± 7,24	458,26 ± 9,40 127,2 ± 8,8

Примітка. Чисельник — ЦП сироватки, знаменник — ЦП слини.

Вміст ендogenous ЦП після лікування дещо підвищився у першій групі і значно підвищився в контрольній, очевидно, за рахунок променевого впливу (див. таблицю). В другій групі він незначно знизився внаслідок дії протектазиду.

Таким чином, ми дійшли висновку, що методика супроводу ПТ ЦП протектазидом за схемою має перевагу і може використовуватися як комплексний вплив на лікувальному етапі. Ці препарати є ефективними компонентами супроводу ПТ, особливо для осіб з алкогольною залежністю. Включення їх до комплексу лікування сприяло повній регресії основних клінічних симптомів. Отже, лікування вдалося провести за радикальною програмою без виражених ускладнень.

На підставі проведеного дослідження можна твердити, що у хворих з рецидивом РГ порушена антиоксидантна система: підвищений вміст ЦП в сироватці крові та слині. Церулоплазмін і протектазид чинять антиоксидантну дію на плазму крові, мобілізують організм на боротьбу з надлишковим окисненням та істотно підвищують фактори природного захисту організму. Відзначено високу безпеку застосування ЦП протектазиду, що підтверджено невеликим коефіцієнтом спостережень побічних ефектів, які минали самостійно і не вимагали відміни препарату. Використання церулоплазміну та протектазиду в комплексному лікуванні хворих з рецидивом РГ є патогенетично обґрунтованим, сприяє підвищенню ефективності ПТ та поліпшенню якості життя пацієнтів.

## Література

1. Абизов Р.А. Онколарингологія. Лекції. — К.: Книга плюс, 2001. — 276 с.

2. Лукач Э.В. // Онкол. — 2000. — Т.2. — № 1–2. — С. 51–53.
3. Малеев О.В. // ЖВНГХ. — 1998. — № 5. — С.78–89.
4. Протоколи променевої терапії / За ред. М. Пилипенка та Л. Розенфельда. — Харків, 2000. — 196 с.
5. Абрамова Л.П., Симонова Л.І та ін. // УРЖ. — 2004. — Т. XII, Вип. 1 — С. 36–39.
6. Алексеева Н.М. // Гиг. и санитар. — 1991. — № 8. — С. 70–71.
7. Бердинских Н.К., Волощенко Ю.В., Лившиц В.И. // Фармація України. — 1994. — № 5. — С. 36–40.
8. Евчев Ф.Д., Пеньковский Г.М., Гаевский В.В. // ЖВНГХ — 2003. — № 3. — С. 101–102.
9. Atanasi R. I., Stea D., Mateescu M. A. et al. // Mol. Cell Bioch. — 1998. — Vol. 189. — P. 127–135.
10. Зінченко В.А. // Біополімери та клітина. — 1998. — № 1. — С.12–18.
11. Cetinkale O., Senel O., Bulan R. // Burns. — 1999. — Vol. 113–118.

Г.С. Єфимова, О.М. Тарасова,  
В.П. Старенький

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

## Місце променевої терапії у комплексному лікуванні кісткових метастазів злоякісних пухлин The role of radiation therapy in multimodality treatment for bone metastases of malignant tumors

Метастатичні пухлини кісток зустрічаються в 2–4 рази частіше, ніж первинні, і складають 3–6,6 %, за даними різних авторів [1–3].

Нині проблема ураження кісток скелета метастазами злоякісних пухлин є вельми актуальною з огляду на прогресуюче зростання онкологічної захворюваності популяції України.

Кістки є найпоширенішим місцем метастазування багатьох пухлин організму людини. У скелет метастазують практично всі відомі злоякісні пухлини, незалежно від локалізації і гістологічної структури. Основну масу кісткових метастазів складають пухлини епітеліальної природи [4].

Найчастіше метастазує у кісткову систему рак грудної залози, легені, передміхурової залози та гіпернефрома [5]. Частота метастазування залежно від первинної локалізації значно коливається, за даними різних авторів, і залежить від профільності онкологічних клінік, а також питомої ваги даної пухлини в структурі злоякісних новоутворів [2, 6].

Нерідко (10–25 % випадків) клінічні симптоми, що супроводжують метастази в кістки, є дебютом онкологічного захворювання [7]. Поява прогресуючого болю в різних відділах кістяка змушує хворого звернутися по медичну допомогу.

Відповідно до даних вітчизняних дослідників, у більшості пацієнтів (36,8 %) метастатичне ураження виявляється через 1,5–3 роки після лікування первинного осередку: у 15,8 % — через 3–5 років, у 12,3 % — більш, ніж через 5 років [1, 2].

Окремим випадком такого процесу є ураження гематогенними метастазами тканин хребетного сегмента, клінічним проявом якого служить розвиток статOVERTEбрального або неврологічного синдромів різного ступеня вираженості [8].

Нами проаналізовано історії хвороби 110 хворих з метастазами раку різних первинних локалізацій у кістяк, яких піддавали променевою лікуванню (ПЛ) у клініці протягом останніх 4 років (2001–2004 рр.).

Загальний стан хворих визначався за шкалою ECOG/WHO, оцінка динаміки болю та знеболювального ефекту — за шкалою оцінки болю та шкалою анальгезії ВООЗ, оцінка неврологічного стану — за відповідною шкалою [5].

Усі хворі мали морфологічну верифікацію первинного осередку. До обов'язкових досліджень з метою уточнення поширеності процесу входили УЗД внутрішніх органів, рентгеноскопія органів грудної клітки, гінекологічний огляд у жінок, консультація невропатолога. Зони кісткового ураження візуалізувалися за допомогою рентгенографії, остеосцинтиграфії і рентгенівської комп'ютерної томографії. У деяких хворих діагноз метастатичного ураження хребта було винесено на підставі даних ЯМР. У пацієнтів відзначено як остеолітичний, так і остеобластичний характер метастазів.

Усім хворим було проведено ПЛ гамма-випромінюванням  $^{60}\text{Co}$  на апараті для дистанційної променевої терапії РОКУС-АМ. Передпроменеву підготовку здійснювали за допомогою рентгенівського комп'ютерного томографа за загальноприйнятою методикою.

Опроміювання проводили в положенні хворого на животі з одного прямого або 2 скісних полів. За наявності множинних осередків опроміювання проводили послідовно у кілька ярусів. До об'єму опроміювання СTV (clinical target volume) включали тіла хребців, поперечні й остисті відростки. Ширина радіаційного поля не перевищувала 6–8 см, довжина — 18–20 см.

Проведені курси ПЛ були паліативними з метою поліпшення якості життя пацієнтів.

Терміни спостереження склали 3 місяці — 4 роки.

За віком пацієнти розподілялися таким чином: від 30 до 39 років — 8 осіб, від 40 до 49 — 29, від 50 до 59 — 35, від 60 до 69 — 39, старше 70 років — 10 осіб. Серед хворих було 15 чоловіків та 95 жінок.

Розподіл хворих залежно від локалізації первинного осередку наведений у табл. 1.

У графу «Інші» віднесено по одному випадку раку щитоподібної залози, яєчників, шийки матки, товстого кишечника, тіла матки, прямої кишки, лімфогранулематозу, меланобластоми ока.

У табл. 2 представлена частота ураження різних відділів хребта залежно від первинної локалізації пухлини.

Найчастіше це були грудний і крижовий відділи, відповідно 39,6 і 35,8 % випадків. Тотальне ураження аксіального скелета спостерігалось нами при раці грудної залози — у 16 хворих (21,6 %).

Терміни виявлення кісткових метастазів з моменту встановлення первинного діагнозу коливалися від 1,5 міс. до 23 р. Останній випадок є казуїстичним і зареєстрований у хворого на рак щитоподібної залози.

Найчастіше метастази злоякісної пухлини в хребет діагностувалися через 1–3 роки з моменту встановлення онкологічного діагнозу (51 %). У 10 % хворих метастази в кістки були первинним проявом пухлинного процесу.

Для досягнення терапевтичного ефекту використовували найбільш поширені режими підведення дози радіоактивного випромінювання.

У табл. 3 представлена частота вживання різних режимів опроміювання.

Доза, підведена до спинного мозку, у всіх випадках була в межах толерантності.

До початку ПЛ, у його процесі та після завершення оцінювали ортопедичний і неврологічний статуси. Хворі потребували призначення наркотичних анальгетиків, як правило, протягом першої половини курсу ПЛ при використанні пролонгованого режиму і всього періоду ПЛ в умовах інтенсивного курсу.

Нами приблизно в рівній мірі використовувалися обидва варіанти. Перевагу більш інтенсивним режимам (разова осередкова доза (РОД) 4–5 Гр) традиційно віддавали при наявності метастазів у нижньогрудному і попереково-крижовому відділах хребта у випадках протяжності ураження не більше 36 см. При опроміюванні шийного, верхньогрудного відділів хребта обирали більш щадні режими (РОД 2–3 Гр) через небезпеку розвитку променевого мієліту при дозах, нижчих за толерантні.

У всіх пролікованих нами хворих спостерігалось різною мірою виражене суб'єктивне й об'єктивне поліпшення, яке виявлялося в зменшенні болю і відповідно зниженні потреби в анальгетиках, зменшенні неврологічних розладів, збільшенні об'єму активних рухів. В цілому ПЛ сприяло поліпшенню якості життя пацієнтів, нормалізації психоемоційного стану, появи надії на одужання.

Загальний стан хворих було визначено до початку лікування як такий, що відповідає 2,8 бала в середньому, ступінь вираженості больового синдрому — у середньому 3,2 бала, потреба в медикаментозній анальгезії дорівнювала 3,0 бала у середньому, превалювали неврологічні порушення у вигляді парезу помірного ступеня. Після завершення ПЛ відзначалася позитивна динаміка за основними названими вище критеріями оцінки стану хворого. Так, загальний стан підвищився до 2,0 бала, ступінь вираженості больового синдрому — до 2,0, потреба в медикаментозній анальгезії — до 1,5 бала. Динаміка неврологічних порушень стосувалася переважно хворих з парезами легкого та помірного ступеня у вигляді розширення моторної та сенсорної чутливості.

Променева терапія зон метастатичного кісткового ураження була проведена всім хворим. Залежно від основного діагнозу проводили протипухлинну хемотерапію і/або гормонотерапію.

Розподіл хворих залежно від первинного осередку

Первинний осередок	Кількість хворих		Метастази			
			одиничні		множинні	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Рак грудної залози	74	67,2	10	15,6	64	86,4
Рак легені	9	8,2	2	22,2	7	77,8
Рак передміхурової залози	8	7,3	2	25,0	6	75,0
Гіпернефрома	7	6,4	2	28,6	5	71,3
Інші	8	7,3	2	25,0	6	75,0
Первинний осередок не визначено	4	3,6	2	50,0	2	50,0
Разом	110	100	20		90	

Таблиця 2

Частота метастатичного ураження відділів хребта

Первинний осередок (кількість зон ураження)	Відділ хребта							
	Шийний		Грудний		Поперековий		Крижовий	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Рак грудної залози (n = 113)	16	14,2	45	39,8	42	37,2	10	8,8
Рак легені (n = 16)	–	–	8	50,0	6	37,5	2	12,5
Рак передміхурової залози (n = 10)	–	–	3	60,0	1	20,0	1	20,0
Гіпернефрома (n = 10)	–	–	3	30,0	5	50,0	2	20,0
Інші (n = 11)	2	18,2	3	27,2	4	36,4	2	18,2
Первинний осередок не визначено (n = 4)	–	–	3	75,0	1	25,0	–	–

Таблиця 3

Частота вживання різних режимів опромінювання

Кількість випадків	Разова осередкова доза, Гр	Кількість сеансів	Ритм опромінювання	Значення фактора ВДФ	Доза, поглинута спинним мозком, Гр
37	5	5	Щоденно	67	27,7
44	4	6	Щоденно	57	26,6
38	3	13	Через день	73	43,3
17	2,5	15	Щоденно	70	41,6
23	2	20	Щоденно	66	44

Як правило, ПЛ передувало хемотерапевтичному і включало загальноприйнятні схеми поліхемотерапії (ПХТ) з антрациклінами. Одночасне проведення ХПТ підвищувало ризик гематологічних і шлунково-кишкових ускладнень і не призначалося ослабленим пацієнтам.

Гормонотерапію проводили хворим на гормонозалежні пухлини: рак грудної залози та рак передміхурової залози.

Відповідно до сучасних уявлень про методи лікування генералізованих форм раку грудної залози, гормонотерапія має патогенетичне значення. Так, жінкам зі збереженою менструальною функцією та із менопаузою впродовж терміну до 5 років призначали андрогени: медротестерону пропіонат (тестостерону пропіонат) по 100 мг щодня протягом 3 місяців з подальшим переходом на пролонговані форми — пролотестон (омнадрен) 350 мг 1 раз на тиждень.

Хворим зі збереженою менструальною функцією рекомендувалася також хірургічна кастрація, якщо дозволяв загальний стан. З об'єктивних причин терміни виконання цього етапу відкладалися до повної стабілізації кісткового метастатичного процесу. У цій ситуації безперечно перевагу має хемічна кастрація агоністами гонадотропін-рилізінг-гормону гіпофіза: золадекс 3,6 мг п/ш 1 раз на тиждень, лейпрорелін — 11,25 мг 1 раз у 3 місяці та ін. У схемах комбінованої гормонотерапії застосовуються також антиестрогени, інгібітори ароматази (фемара) і прогестини. Призначення цих препаратів вирішується індивідуально залежно від віку, менструальної функції, гормонального статусу, спектра вживаних раніше терапевтичних засобів.

Гормонотерапію генералізованого раку передміхурової залози призначали за принципами МАБ і проводили із застосуванням 4 груп препаратів: естроге-

ни (хонван, мікрофолін-форте), антиандрогени (флютамід), суперагоністи релізінг-гормону лютенізуєчого гормону гіпофізу (золадекс), інгібітори ароматази (аміноглютетимід).

Останнім часом розширилися можливості консервативного лікування кісткових метастазів за рахунок застосування в онкологічній практиці принципово нових препаратів. Так, вживані в клініці ІМР АМНУ з 1998 р. бісфосфонати (бонефос, зомета, аредія) демонструють свою високу ефективність, особливо на фоні проведення ПЛ. Їх призначення в терапевтичних дозах прискорює репарацію патологічних переломів, дозволяє швидше купірувати больовий синдром. Застосування цих препаратів найбільш виправдане при множинному ураженні плоских кісток і черепа, коли можливості променевого методу різко обмежені внаслідок небезпеки радіаційного ураження життєво важливих органів (головний мозок, легені, серце).

Отже, променевий метод посідає провідне місце в консервативному лікуванні метастазів злоякісних пухлин у кістяк і як неінвазивний може бути безперешкоди застосований у тяжких і ослаблених хворих.

У генералізованій фазі захворювання в умовах гематогенного метастазування за наявності вірогідних субклінічних метастазів у внутрішніх органах метод надійно виконує паліативну роль.

При паліативному опроміненні хребта внаслідок меншої дози, що поглинається спинним мозком, слід віддавати перевагу інтенсивно-концентрованому режиму фракціонування.

Метод ПЛ реально поліпшує якість життя пацієнтів з метастазами в кістяк за рахунок позитивної динаміки неврологічного та ортопедичного статусів, вираженого анальгезивного ефекту.

## Література

1. Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Тюляндин С.А. Современное лекарственное лечение метастатического и метастатического рака молочной железы. — СПб, 1997. — 254 с.
2. Кондратьев В.Б. // *Практ. онкол.* — 2000. — № 2. — С. 41–45.
3. Boyce D. *Effects of metastatic tumors on the skeleton.* — ASCO: Education book, 1998. — P.11–15.
4. Моисеенко В.М. // *Практ. онкол.* — 2001. — № 1. — С. 33–38.
5. Gase M.N., Kelly Ch.G., Kerr G.R. et al. // *Radiother. and Oncol.* — 1997. — № 45. — P. 109–116.
6. Мечев Д.С., Щербина О.В., Бабий Я.С. и др. // *Мед. радиол. и радиац. безоп.* — 2004. — Т. 49, № 3. — С. 51–62.
7. Суровикин В.В., Артемова Н.А., Минайло И.И. и др. *Роль лучевой терапии в лечении отдаленных метастазов рака легкого.* // *Матер. I Конгр. Белорус. терапевт. радиологов-онкологов.* — Минск, 1996. — С. 30.
8. Модников О.П., Новиков Г.А., Радионов В.А. *Костные метастазы рака молочной железы.* — М., 2001. — 250 с.

В.М. Закрижевський, Л.М. Бриндіков, В.М. Васечко, М.М. Табола, Є.В. Батулінський, С.А. Назарчук, І.М. Тоцький

*Хмельницький обласний онкологічний диспансер*

## Паліативна хемотерапія поширеного колоректального раку елоксатином (оксалиплатином)

### Palliative chemotherapy for disseminated cancer with Eloxan (oxaliplatin)

Єдиним радикальним методом лікування хворих на колоректальний рак (КР) з метастазами в печінку є хірургічний, тобто резекція печінки.

Проте не в усіх випадках можна виконати названу маніпуляцію. Виняток становлять неоперабельні хворі з поширеним раковим процесом, наявністю численних та масивних, центрально локалізованих метастазів.

Предметом даного дослідження були хворі на КР (2002–2004 рр.), яким попередньо виконані паліативні операції на ободовій та прямій кишці з метастатичним ураженням печінки (11 хворих), метастази в легені (2), канцероматоз органів черевної порожнини (1).

В післяопераційному періоді пацієнти отримували з тритижневим інтервалом два курси лікування елоксатином за стандартними протоколами. В п'яти випадках метастатичного ураження печінки препарат вводили в комбінації з фторурацилом (СД 3,0–5,0). Імуностимулювальну терапію (лаферон по 3 млн. од. №10) отримували всі хворі.

Виражених ускладнень при проведенні лікування не було. Виникнення діареї в чотирьох випадках усунувано терапевтичними заходами. Суттєвих порушень гемопоезу не було.

Медіана виживання даної категорії хворих склала 18 місяців.

Хворий з канцероматозом очеревини помер через три місяці після операції від генералізації процесу. Одного року не прожили також хворі з метастазами в легені. Трирічний термін пережили троє хворих з метастазами в печінку.

На підставі проведеного дослідження вважаємо доцільним розширяти застосування препаратів платини третього покоління (елоксатину) для лікування поширеного КР. Отримати більш вірогідну інформацію щодо ефективності препарату можна при збільшенні контингенту хворих, яким показане назване лікування, та проведенні відповідних досліджень.

И.В. Залуцкий, А.А. Машевский,  
Ю.И. Аверкин, Н.А. Артемова

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

## Сравнительный (35-летний) анализ структуры и динамики заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями в Республике Беларусь

### Comparative (35-year) analysis of the structure and dynamics of frequency of illness with solid malignant tumors in Belarus

К приоритетным задачам онкологии относятся эпидемиологические исследования и, как основополагающий их компонент, дескриптивная (описательная) эпидемиология.

Изучение территориально-временных особенностей распространения злокачественных новообразований с учетом различий в локализации опухоли по полу и возрасту пациентов, особенностей быта и профессиональной деятельности очень важно для выяснения многих вопросов этиопатогенеза рака и противораковой борьбы.

Корректно проведенные эпидемиологические исследования обеспечивают достоверность полученных результатов и позволяют оперативно использовать получаемую информацию как для научных исследований, так и организации и всесторонней оценки деятельности онкологической службы.

При выполнении работы были использованы объединенные статистические данные автоматизированной обработки сведений об онкологических больных, включающие более 1 млн случаев заболеваний с 1970 по 2004 год, медицинская статистика и дескриптивная эпидемиология.

За 35 лет наблюдения в структуре онкологической заболеваемости произошли существенные изменения, связанные с различиями во временной динамике показателей заболеваемости по различным локализациям злокачественных новообразований.

В начале 70-х годов в такой структуре у мужчин преобладали рак желудка (33,1%), легкого (16,4%), кожи (8,1%). Меньший удельный вес приходился на рак мочевого пузыря (3,5%), предстательной железы (3,2%), прямой кишки (2,6%).

У женщин в это же время первые места занимали рак желудка (26,6%), шейки матки (11,2%), кожи (11,1%), грудной железы (10,2%).

В нынешней структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин преобладают опухоли легких (21,0%), кожи (11,4%), желудка (10,9%), толстой кишки (9,5%), предстательной железы (9,0%), мочевого пузыря (4,9%). Наиболее часто регистрируемые опухоли у женщин — зло-

качественные новообразования грудной железы (18,4%), кожи (17,7%), толстой кишки (10,4%), желудка (8,0%), тела матки (6,7%), щитовидной железы (4,6%), яичника (4,4%).

Установлено 5 основных закономерностей, характеризующих динамику заболеваемости солидными опухолями отдельных локализаций. Для Республики Беларусь характерными оказались следующие тенденции:

А. Отсутствие или незначительные изменения заболеваемости (опухоль пищевода, гортани, легкого, шейки матки, яичников, мочевого пузыря среди женского населения и рак щитовидной железы у мужчин) (рис. 1).

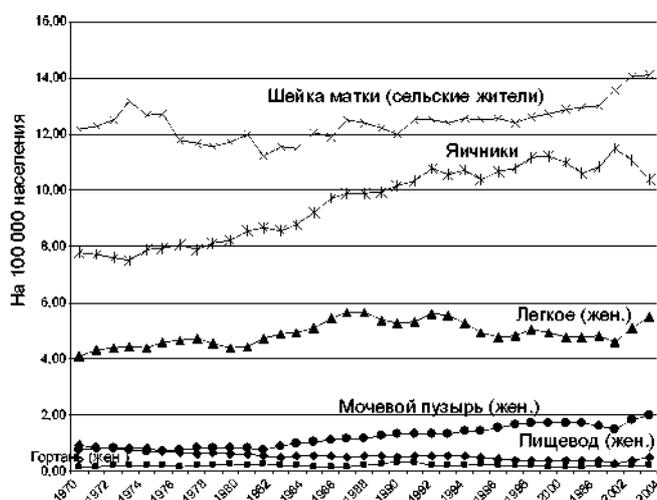


Рис. 1. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями с незначительными изменениями величины показателей

Б. Более или менее равномерное возрастание заболеваемости (опухоль ободочной кишки у мужского и женского населения; грудной железы, тела матки, почки — у женщин и прямой кишки — у мужчин) (рис. 2).

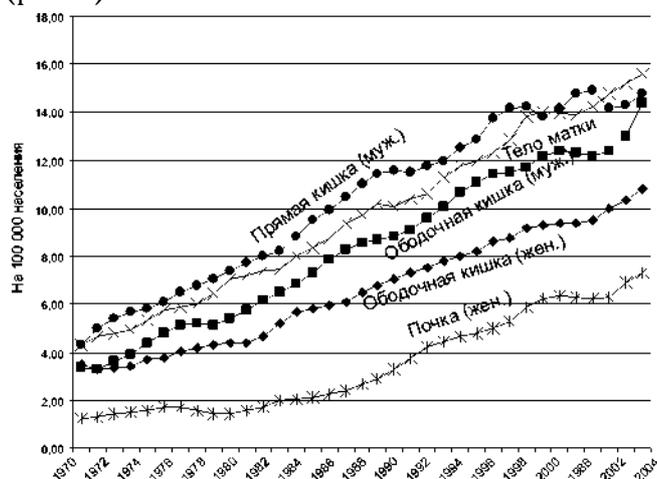


Рис. 2. Заболеваемость злокачественными новообразованиями, динамика которых возрасла относительно равномерно

В. Снижение заболеваемости злокачественными новообразованиями. В качестве иллюстрации приво-

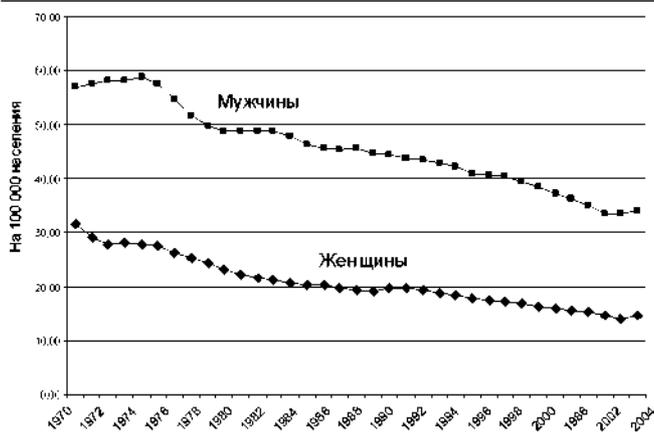


Рис. 3. Показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями с отрицательной динамикой

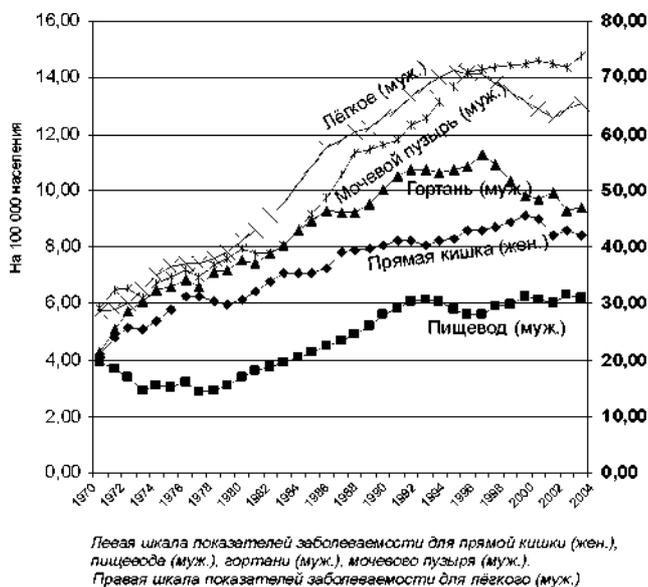


Рис. 4. Показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями, положительная динамика которых с 90-х годов стабилизировалась

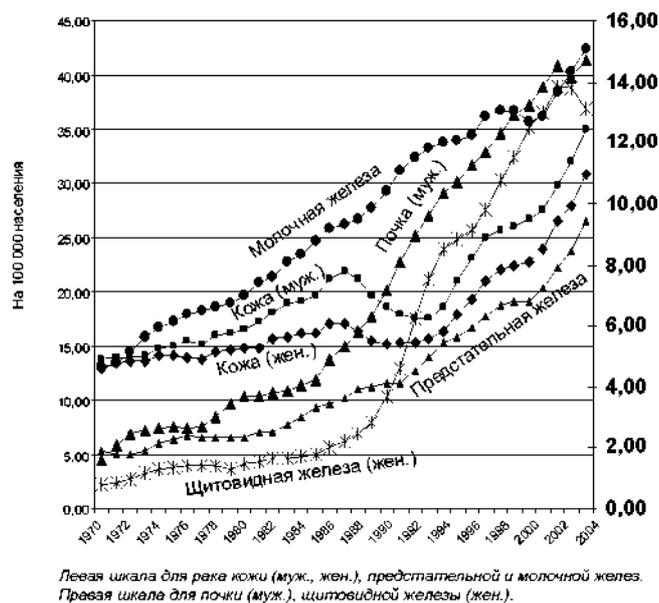


Рис. 5. Показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями с ярко выраженным ростом в последние 10 лет

дим показатели динамики заболеваемости раком желудка у мужчин и женщин (рис. 3).

Г. Возрастание заболеваемости до середины 90-х годов с последующей ее стабилизацией (опухоль прямой кишки среди женского населения и пищевода, гортани, легкого, мочевого пузыря у мужчин) (рис. 4).

Д. Смена равномерного увеличения показателей заболеваемости резким ростом в последние десять лет (опухоль кожи у мужчин и женщин, предстательной железы, почки у мужчин, а также щитовидной железы у женщин) (рис. 5).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об определенных особенностях структуры и динамики злокачественных новообразований отдельных локализаций у мужчин и женщин. Изменения в динамике заболеваемости отдельными формами злокачественных опухолей с наличием временных границ начала и конца этих изменений в темпах роста позволяют предположить влияние экологических факторов, действовавших на определенную группу населения, и являются основой для дальнейшего проведения аналитического раздела онкоэпидемиологического исследования.

С.В. Запасний, В.І. Лисак

Черкаський обласний онкологічний диспансер

### Аналіз проведення хемопроменевої терапії хворим на рак орофарингеальної ділянки в III–IV стадіях

### Analysis of chemoradiation therapy delivery to patients with stage III–IV oropharyngeal cancer

Рак орофарингеальної ділянки (РОФД) є актуальною проблемою медицини. В загальній структурі злоякісних новоутворів РОФД складає 0,83–3,0 %, а в Україні виявляється в 16,3 випадку на 100 тис. населення. Незважаючи на доступність даної патології для візуального й інструментального дослідження, більшість хворих надходить на лікування в задоволеній стадії процесу, а показник летальності до 1 року перевищує 50 %, тобто кожен другий хворий не проживає й року з моменту встановлення діагнозу. Показник 5-річної виживаності дорівнює 18 %.

Кількість хворих із виявленим у III–IV стадіях злоякісним процесом у Закарпатській обл. досягає 81,6 %, Черкаській — 75,9 %, АР Крим та м. Севастополь — 75,0 %, Полтавській — 70,0 %.

Лікувати пацієнтів із РОФД у таких стадіях процесу дуже складно. Можливості стандартного методу, який включає проведення перед- або післяопераційної променевої терапії (ПТ), а також тільки променевого чи хірургічного лікування, обмежені, особливо при місцевопоширених процесах.

Провідна роль у лікуванні осіб з цією патологією належить ПТ, яку використовують приблизно у 70 %

випадків. Проте можливість проведення повноцінної ПТ обмежена особливостями анатомічної будови даної ділянки, та відносною радіорезистентністю новоутворів, яка збільшується в міру росту пухлини.

Вказані недоліки могли б бути компенсовані хірургічним втручанням як на основному осередку, так і на шляхах метастазування. Але тільки незначна кількість пацієнтів отримує хірургічне чи комбіноване лікування. Це пов'язано переважно з тим, що РОФД у різних стадіях являє значну проблему для хірургії. У зв'язку з високою травматичністю і вираженими функціональними й косметичними змінами в післяопераційному періоді операція призводить до глибокої інвалідності.

Таким чином, пошук нових і вдосконалення існуючих методів лікування хворих на РОФД продовжує залишатися актуальною науково-практичною проблемою.

До найперспективніших напрямків її розв'язання належить поєднання ПТ та селективної хемотерапії як етап комбінованого або комплексного лікування злоякісних новоутворів орофарингеальної ділянки.

Метою нашого дослідження було проведення оцінки безпосередньої ефективності комбінації ПТ з курсом селективної хемотерапії.

Дані спостереження ґрунтуються на аналізі результатів лікування 40 хворих на РОФД у III та IV стадіях процесу. Всім їм перед початком терапії проводилось повноцінне обстеження з проведенням клініко-діагностичних досліджень: аналіз крові з лейкоцитерною формулою, тромбоцити, загальний аналіз сечі, кров на цукор і біохімічні аналізи крові з визначенням показників функцій печінки й нирок. Проводились клініко-інструментальні дослідження: рентгенографія, КТ, УЗД внутрішніх органів та ін. Діагнози верифіковані морфологічно, у 100 % хворих — плоскоклітинний (зроговілий та незроговілий) рак.

Хворі були поділені на дві групи:

1-шу, контрольну, складала 20 пацієнтів (12 — з III стадією, 8 — з IV), віком 45–60 років, 18 чоловік та 2 жінки. У табл. 1 представлено їх розподіл за нозологічними одиницями та стадіями захворювання.

Таблиця 1

Розподіл хворих 1-ї групи

Локалізація раку	Стадія	
	III	IV
Піднебінний мигдалик	4	1
М'яке піднебіння	2	2
Корінь язика	4	4
Гортанна частина глотки	2	2

Методика дистанційної гамма-терапії: променеве лікування проводили на апаратах АГАТ-Р, АГАТ-С у статичному режимі, ритм опромінювання складав 5 разів на тиждень з разовою осередковою дозою (РОД) 2 Гр, яку підводили на осередок та шляхи регіонарного лімфовідтоку до сумарної дози (СОД) 40 Гр за 1-й етап. Залежно від результатів 2-м етапом проводили ПТ або хірургічне лікування.

До 2-ї групи ввійшли 20 хворих — 17 чоловіків та 3 жінки віком 38–55 років. У табл. 2 представлено їх розподіл за нозологічними одиницями та стадіями захворювання.

Таблиця 2

Розподіл хворих 2-ї групи

Локалізація раку	Стадія	
	III	IV
Піднебінний мигдалик	4	2
Корінь язика	4	3
М'яке піднебіння	2	1
Гортанна частина глотки	3	1

У 2-й групі хворих після дообстеження під місцевою анестезією ми проводили катетеризацію регіонарних судин для ретроградного введення хемопрепаратів — до поверхневої скроневої артерії, безпосередньо вводили препарати через язикову артерію та підводили катетер через стегову артерію (з контрастуванням під рентген-контролем) у зовнішню сонну і її гілки. Остання методика складніша, проте не викликає таких місцевих змін, як грубе рубцювання, що полегшує проведення хірургічного лікування на другому етапі, якщо воно планується.

З 2-го дня після катетеризації починали хемотерапію та опромінювання. Дистанційну гамма-терапію проводили на апаратах АГАТ-Р, АГАТ-С у статичному режимі на осередок і шляхи лімфовідтоку в режимі гіперфракціонування по 1,2 Гр двічі на день з інтервалом між сеансами 4 години до СОД 36 Гр за 1-й етап.

Селективну хемотерапію проводили комбінацією хемопрепаратів «5-фторурацил» та «Цисплатина». Їх вводили внутріартеріально через катетер дозатором: з 1-го по 5-й день 5-фторурацил у дозі 750 мг/м<sup>2</sup>, на 5-й день — цисплатину у дозі 100 мг/м<sup>2</sup>. Залежно від ефекту через 3–4 тижні цикл повторювали. Ускладнень при проведенні хемотерапії не спостерігалось.

Всі хворі пройшли 1-й етап лікування, після якого виконували оцінку результатів проведеної терапії: регресія пухлини, загальне самопочуття за шкалою Тарновського, контрольні аналізи крові і сечі, біохімічні дослідження крові.

Залежно від отриманих результатів, 2-м етапом проводили ПТ (РОД 2 Гр, СОД 26 Гр) або хірургічне втручання.

Аналіз безпосередніх результатів лікування, залежно від методики, частоти розвитку ранніх ускладнень та ступеня регресії пухлини показав, що всі хворі обох груп перенесли лікування задовільно. Ускладнень у його процесі як з боку соматичного стану, так і з боку клініко-лабораторних показників не було. Проведення ПТ в обох групах супроводжувалося променевими реакціями різного ступеня тяжкості з боку слизової оболонки орофарингеальної ділянки після підведення дози в 35–40 Гр.

У табл. 3 представлено розподіл хворих 1-ї та 2-ї груп за ступенем тяжкості променевих реакцій.

Таблиця 3  
Розподіл хворих за ступенем тяжкості променевих реакцій

Група	Реакції відсутні	Катаральний епітеліт	Острівцевий епітеліт	Плівчастий епітеліт
1-ша	2 (10%)	10 (50%)	6 (30%)	2 (10%)
2-га	—	1 (5 %)	7 (35 %)	12 (60%)

У 1-й групі спостереження променевої реакції виникли у 90 % хворих, у 2-й — у 100 %, де мали тяжчий перебіг. Профілактику променевих реакцій усім хворим здійснювали з перших днів курсу радіотерапії та в подальшому продовжували лікування радіоепітелітів.

При розвитку останніх проводили загальну протизапальну та антибактеріальну терапію, місцево — полоскання порожнини рота відварами трав, змащування ушкоджених ділянок складною маззю на основі дикаїну та протизапальних і антибактеріальних препаратів.

Через 3–4 тижні після проведення 1-го етапу ПТ оцінювали безпосередні результати залежно від методики. У табл. 4 представлено розподіл хворих 1-ї та 2-ї груп за ступенем регресії пухлинного процесу.

Таблиця 4  
Розподіл хворих за ступенем регресії пухлини

Група	Регресія		Стабілізація процесу	Відсутність ефекту
	повна	значна		
1-ша	—	14 (70%)	4 (20%)	2 (10%)
2-га	1 (5 %)	17 (85%)	2 (10%)	—

За нашими даними, ефективність ПТ висока (в 1-й групі — 90 %, у 2-й — 100 %), але безпосередні результати кращі у 2-й групі хворих, де ПТ підсилювали підведенням хемопрепаратів до пухлини (повна регресія — 5 %, значна — 85 %).

Хірургічне лікування було проведено 2-м етапом: у 1-й групі — 25 % (5 хворих); у 2-й — 45 % (9 хворих), що пов'язано з можливістю переведення за давнього стану в операбельну форму. Інші хворі 2-м етапом проходили ПТ у РОД 2 Гр до СОД 26 Гр (за 2 етапи 108 од. ВДФ).

Таким чином, проведення дистанційної гамма-терапії в режимі гіперфракціонування з одночасною селективною хемотерапією істотно поліпшує безпосередні результати лікування, що пов'язано не тільки з протипухлинною дією препаратів, але й з їх радіомодифікувальним впливом: 5-фторурацил синхронізує клітинний цикл з накопиченням пухлинних клітин у найбільш радіочутливих фазах М та G 1; цисплатина гальмує процеси репарації після сублетальних радіаційних ушкоджень. Негативні моменти хемопроменевої терапії пов'язані зі значно тяжчим перебігом променевих реакцій, які змушують до перерви в лікуванні та проведення відповідної терапії. Термін спостереження за хворими невеликий — 15 місяців, що не дозволяє зробити остаточних висновків, але застосування селективної хемотерапії під час проведення ПТ вельми перспективне і потребує подальшого інтенсивного вивчення.

В.М. Зотов, В.І. Грибанова, Н.Є. Шакун  
Чернігівський обласний онкологічний диспансер  
**Досвід радикального і паліативного лікування сарком м'яких тканин**  
**The experience of radical and palliative treatment for soft tissue sarcoma**

Саркоми м'яких тканин (СМТ) становлять групу відносно рідкісних злоякісних новоутворів різної локалізації і гістологічної структури. За 1999–2004 рр. в Чернігівській області було зареєстровано 229 випадків захворювання, що склало 0,95 % від уперше виявлених злоякісних новоутворів за цей період. Саркоми м'яких тканин майже з однаковою частотою вражали осіб обох статей. У віці до 30 років саркоми частіше зустрічалися у чоловіків. Пік захворюваності в обох статей виявлений у 60–70 років. У ділянці голови та шиї локалізувалося 5 % СМТ, 16 % — у ділянці тулуба, 11 % — на верхніх і 26 % — на нижніх кінцівках, 37 % пухлин розміщувалися ретроперитонеально або інтраабдомінально, 5 % — у середостінні. У зв'язку з тим, що близько 2/3 сарком (138 пацієнтів) представлені пухлинами сполучної тканини, підшкірної та інших м'яких тканин (С 49), периферичних нервів (С47), основна увага в даній роботі приділяється оцінці результатів лікування пацієнтів з такою локалізацією пухлин.

Крім анатомічного різновиду, СМТ характеризувались і різноманітністю гістологічних типів. Морфологічні варіанти СМТ наведені в табл. 1.

Значна роль у лікуванні СМТ належала хірургічному методу. Операції були виконані 91 пацієнту (65,9 %). Оперативне лікування передбачало широке видалення пухлини із захопленням навколишніх здорових тканин не менше 5 см при проведенні радикальної операції. При цьому перевагу надавали радикальним органозберігальним операціям. Кількість ампутацій склало 4 (4,3 %).

Променеву терапію застосовували як самостійний варіант лікування у 10 пацієнтів (у разі нерезектабельності пухлин, у випадках, коли операція неможлива за медичними показаннями або людина відмовляється від неї з інших причин). Дистанційну гамма-терапію проводили в 2 етапи з перервою в 2–3 тижні до СОД 40–70 Гр в разовій осередковій дозі 2 Гр у статичному режимі на апаратах РОКУС М і АГАТ Р. Комбіноване лікування (хірургічне + ПТ) отримали 23 пацієнти (16,7 %). Передопераційний курс ПТ великими фракціями СОД 20 Гр + операція отримав 1 (0,7 %), операція + післяопераційний курс — 22 пацієнти (15,9 %), його проводили звичайним фракціонуванням (СОД 40 Гр). У 19 випадках (13,8 %) використовували внутрітканинну гамма-терапію як варіант післяопераційної дії (самостійно або разом з хемотерапією). В ході операції безпосередньо на всю довжину ложа пухлини вміщували пластикові катетери. Променева дія проводилась через ендостат на апараті АГАТ ВУ-1 через 24 години після оперативного втручання одноразово в РОД 15 Гр.

Таблиця 1

## Морфологічні варіанти пухлин

Морфологічний варіант пухлини	Кількість хворих	
	абс.	%
Ангіосаркома	25	18,12
Рабдоміосаркома	25	18,12
Фібросаркома	15	10,87
Ліпосаркома	13	9,42
Лейоміосаркома	7	5,07
Епітеліоїдна гемангіоендотеліома	4	2,89
Гігантоклітинна саркома	2	1,45
Хондросаркома	2	1,45
Синовіальна саркома	2	1,45
Мезенхімома	2	1,45
Епітеліоїдна саркома	2	1,45
Інші	7	5,07
СМТ невизначеного походження	22	15,94
Без верифікації	10	7,25
Разом	138	100

Таблиця 2

## Результати лікування в залежності від проведених методів терапії

Метод лікування	Кількість хворих	5-річна виживаність	Летальність до року, %
Хірургічний	45	33	18,6
ПТ	10	0	18,2
Хемотерапія	9	0	8,0
Хірургічний + ПТ	23	46	7,4
Хірургічний + + хемотерапія	7	42	10
Хірургічний + ПТ + + хемотерапія	16	50	0

Хемотерапію застосовували в 32 випадках (23,2%). Ад'ювантну або неад'ювантну хемотерапію отримали 23 пацієнти (16,7%). Самостійно хемотерапію застосовували як паліативний метод. Використовували схеми з призначенням препаратів: цисплатин, циклофосфан, вінкрисдин, доксорубіцин, карбоплатин, вінбластин, іфосфамід, дакарбазин.

Хірургічне лікування в поєднанні з хемотерапією і ПТ використано в 16 випадках (11,6%).

Спеціальне лікування не було проведено 28 пацієнтам (20,3%) у зв'язку з наявністю показань або відмовою від лікування.

Загальна 5-річна виживаність хворих на СМТ складала 41,9%. Впродовж року від початку спостереження померли сорок пацієнтів (28%).

Показники 5-річної виживаності і летальності до 1 року залежно від застосованих методів лікування наведені в табл. 2. Комбіноване лікування супроводжується більш високими показниками виживаності.

Найкращі результати отримані при поєднанні хірургічного лікування з променевою і хемотерапією.

Метастазування і рецидивування діагностовані протягом року після початку лікування у 14 пацієнтів (31%) (після хірургічного втручання) і 7 (15,2%) — при використанні комбінованих методів лікування.

Серед хворих, які отримали контактну гамма-терапію, рецидиви пухлин виявлені у 2 (10,5%). Ускладнень при проведенні лікування не було. Після операційні рани загоювалися первинним натягом.

Таким чином, наведені дані свідчать про необхідність багатокомпонентної терапії первинних СМТ. Поєднання оперативного втручання як основного методу з радіотерапією і хемотерапією дозволяє поліпшити результати лікування, зменшити частоту рецидивів і метастазів, підвищити показники виживаності.

## Література

1. Francis Durosini-Etti, Schmucl El-Haddad, Carl F. von Essen та ін. Лучевая терапия в лечении рака. Рекомендации ВОЗ: Пер. с англ. — М.: Медицина, 2000. — С. 205–256.
2. Эдвард К. Гальперин, Луис С. Констайн, Ненси Дж. Гарбел, Ларри Е.К. Лучевая терапия в детской онкологии: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1999. — С. 331–450.
3. Киселева Е.С., Голдобенко Г.В., Канаев С.В. Лучевая терапия злокачественных опухолей. — М.: Медицина, 1996. — С. 357–370.

В.С. Іванкова

Інститут онкології АМН України (Київ)

### Онкопатологія: проблеми та перспективи лікування Oncopathology: problems and treatment prospects

Онкопатологія є однією з найважливіших медико-біологічних та соціально-економічних проблем як в Україні, так і в більшості високорозвинутих країн. Захворюваність і смертність від раку стабільно зростають, ризик виникнення онкопатології збільшується в зв'язку з несприятливою екологічною ситуацією, погіршенням загального стану здоров'я та значним постарінням населення. Так, щороку від онкозахворювань помирають 837 тис. європейців, тобто кожен четвертий житель країн ЄС помирає від раку і щороку реєструються близько 4 млн. випадків онкологічних захворювань [1, 2].

Онкоепідеміологічна ситуація в Україні взагалі характеризується високим рівнем захворюваності, високими показниками смертності від раку, значною кількістю хворих, виявлених у за давних стадіях розвитку ракового процесу.

Згідно зі статистичними даними, захворюваність на рак на 100 тис. населення становить в Україні — 325, у Росії — 313,9, у Центральній та Східній Європі — 349 випадків. У зв'язку з пізньою діагностикою приблизно 40% онкохворих помирає протягом року, а показник 5-річного виживання в серед-

ньому не перевищує 41 %. Це означає, що кожен третій онкохворий помирає до року, що в 2–10 разів перевищує показники розвинених країн [3].

Динаміка зростання онкопатології вражає — з 1993 до 2003 р. захворюваність на рак зросла на 25,7 %. На чверть зріс контингент онкологічних хворих за 10 років. І що дуже прикро — прогнози невтішні. Передбачається, що у 2010 році онкологічні захворювання зростуть ще на 25 %. Структура захворюваності на злоякісні новоутвори з ураженням органів в Україні така: пухлини травного каналу — 23,8 %, органів дихання — 14,2 %, шкіри — 13,1 %, грудної залози — 9,7 %, жіночої статеві сфери — 9,7 % [3, 4].

Слід констатувати також, що рівень онкологічної допомоги населенню все ще не відповідає реальним потребам і сучасним вимогам. На превеликий жаль, як свідчить історія, людство набагато ефективніше працює на засоби знищення людини, ніж на ті, які мають захистити її здоров'я. Діагноз “рак” для людини звучить як вирок. Такий діагноз важко сприймається хворими та їх близькими, — досі реальний стан лікування онкозахворювань і в Україні, і в Європі, і у світі далеко не оптимістичний. Так, лише 60 % первинних хворих охоплені радикальним лікуванням; одна з причин — його висока собівартість.

В Україні, як і в усьому світі використання високіх технологій та новітніх медикаментозних засобів у діагностиці та лікуванні онкохворих є високовартісним. Міжнародний досвід показує, що практично в жодній країні світу середній житель неспроможний самостійно покривати витрати на високоякісне та вартісне лікування [4, 5].

Хірургія, як і раніше, найбільшою мірою повертає хворих через надію на вилікування. Проте героїчні зусилля хірургів-онкологів, які виконують тривалі мегаоперації, мало збільшують 5-річне виживання, частіше підвищують відсоток хворих, що вижили у перші 2–3 роки. Хірургічне розв'язання проблеми неконтрольованого росту пухлинних клітин великих перспектив не має: із скальпелем неможливо наздогнати темп метастазування і мікрометастазування. Шкода, заподіяна операціями, що калічать, назавжди отруєє якість життя, яку неможливо компенсувати штучними сечоприймачами, протезами, нефізіологічним зміщенням кишки, колостоמוю, вивченням безгортанної мови [6].

Тенденція сучасної онкологічної хірургії — зменшення об'єму операції або відмова від неї з метою збереження ушкодженого органа і знищення пухлини в ній за допомогою променевої (ПТ) чи хемотерапії. Так, операція Голстеда з видаленням грудних м'язів при лікуванні раку грудної залози замінена на менш об'ємну, але більш якісну для життя з подальшим застосуванням опромінення і ад'ювантної хемотерапії [7].

Контрольовані дослідження «ларингоектомія і променева терапія + хемотерапія» продемонстрували однакове виживання в обох групах. Різниця була

тільки в тому, що група хворих, яким було проведено консервативне лікування, продовжували розмовляти, а пацієнти із видаленою гортанню навчалися спілкуванню на пальцях.

У випадку раку анального каналу здійснюється принцип органозберігального лікування. Відмова від черевно-промежної екстирпації прямої кишки стала стандартом. Режими 5-фторурацилу, застосовані разом з опромінюванням приводять до аналогічних порівняно з хірургією термінів виживання. Вражаючі результати досягнуті при лікуванні остеогенних сарком кінцівок. Зберігальні операції стали можливими після використання впливу антрациклінів і похідних платини [6, 7].

Променева терапія серед трьох основних методів лікування онкологічних хворих за частотою і широтою спектра використання посідає перше місце. Крім комбінованого лікування, вона використовується як самостійний метод, а також при неоперабельних випадках захворювання, і навіть тоді, коли всі інші засоби допомоги хворим, в тому числі й знеболювальні препарати виявляються неефективними. При певних локалізаціях і стадіях онкозахворювань ПТ є альтернативою оперативному втручання.

В економічно розвинених країнах ПТ щорічно використовується у 60–70 % онкологічних хворих. У Росії цей показник в 1999 році не перевищував 30 %, а нині ще більше знизився. В Україні щорічно ПТ застосовується у 40 % онкологічних хворих. Низька частота використання ПТ пояснюється незадовільним технічним обладнанням онкологічних диспансерів, а також недостатньою інформованістю про роль та можливості ПТ [2, 8].

Разом з тим, за даними світової статистики, представленими ЕСМО, ПТ є ефективним і економічно вигідним методом лікування при більшості онкологічних захворювань.

Нині визначаються три основних, взаємопов'язаних напрямки розвитку ПТ: удосконалення технічних засобів ПТ, просторово-почасова оптимізація основних параметрів ПТ, керування радіочутливістю за допомогою радіомодифікувальних агентів [9].

До перспективних методів ПТ належать нейтронна, нейтронзахоплювальна та протонна терапія. Найбільш перспективним в цьому напрямку є розробка методик динамічного фракціонування, конформного, стереотаксичного та різнооб'ємного опромінювання.

Конформне опромінювання — прогресивний напрямок, який завойовує передові позиції не тільки у Європі, але і в Росії. Із інтраопераційних методик найбільш вражаючим є часткове електронне опромінювання грудної залози (ЕЛІОТ). Протягом 2 хвилин на ділянку видаленої пухлини хворі одержують дозу 20 Гр, еквівалентну 60 Гр при 6-тижневому опромінюванні [6, 10, 11].

Надзвичайно перспективними є дослідження проблеми селективного керування радіочутливістю тканин за допомогою різних модифікувальних агентів

гіпер- і гіпотермії, електрон-акцепторних сполук, протипухлинних лікарських препаратів, радіопротекторів, інтерферонів [12].

Не менш цікавими і важливими видаються дослідження, присвячені пошуку прогностичних факторів, які уможливають проведення індивідуального планування ПТ, а також розробку нових технологій контактних і дистанційних методів опромінювання.

Завдяки створенню високоефективних протипухлинних лікарських препаратів, досягнення гормонотерапії, використання цих методів лікування в поєднанні з ПТ, навіть у стадії генералізації пухлинного процесу, дозволяє досягти тривалої ремісії [9, 13].

Досить перспективним напрямком підвищення ефективності ПТ є розробка схем її оптимального поєднання з хемо-, імуно- та біотерапією. Лікування онкохворих без застосування хемотерапії неможливе [12, 14]. Це 3-й метод лікування онкологічних хворих; за даними американських онкологів, він дозволяєвилікувати 6,5 % пацієнтів. Проте ця цифра дещо занижена, оскільки не враховує значення ад'ювантної хемотерапії раку грудної залози, ободової кишки, остеогенних сарком, пухлин у дітей. Для хворих із дисемінованими формами онкозахворювань, а також пацієнтів із гематологічними новоутворами цей метод є основним видом допомоги. На сучасному етапі у хемотерапії проходить суттєве оновлення арсеналу спеціального обладнання [15, 16].

Отже, основне завдання медиків — усіма можливими і доступними методами зменшити рівень смертності та максимально продовжити тривалість і якість життя хворих на онкопатологію. Для цього потрібне сучасне діагностичне обладнання, яке дозволить виявити онкозахворювання на ранніх стадіях. Проте, якщо діагностичне обладнання в деяких онкодиспансерах країни відстає від сучасного приблизно на 5–10 років і потребує ремонту, то основна апаратура для ПТ — 20-, 30-, а то й 40-річної давності. При такому обладнанні ми опромінюємо не тільки пухлину, а й здорові тканини, викликаючи при цьому в них променеві uszkodження [5, 13, 16].

Сучасні технології у ПТ ставлять нові вимоги не тільки до якості апаратури, але і її кількості. З урахуванням росту захворюваності і складності методів ПТ для забезпечення її в сучасних умовах необхідно мати:

1 апарат для дистанційної ПТ на 250–300 тис. населення;

1 апарат для контактної ПТ на 1 млн населення;  
на 3–4 апарати для ДПТ — комп'ютерний томограф і рентгенівський симулятор;

на кожен апарат для контактної ПТ — один апарат рентгенотелевізійного контролю укладки;

на 3–4 апарати ПТ — по одному дозиметричному комплексу.

Подолання технічного відставання в традиційних методах ПТ є на сьогодні найактуальнішим і першочерговим завданням радіаційної онкології в країнах СНД і в Україні.

Нинішній курс, спрямований на інтеграцію всіх рівнів і галузей науки, має забезпечити нові підходи до вирішення особливо важливих задач, включаючи оздоровлення населення, зниження захворюваності і смертності. Для цього необхідно буде оволодіти і втілити у практику методи тривимірної реконструкції візуального зображення, високоякісні методи променевої візуалізації і способи цифрового опрацювання, сучасні технології визначення динаміки взаємодії пухлини й організму, методики конформного опромінювання, що дозволяє підвести до пухлини будь-якої конфігурації максимальну дозу йонізуючого опромінювання без ушкодження навколишніх здорових тканин, комплексний метод лікування хворих із пухлинами, резистентними до традиційних методів терапії, шляхом використання мультимодальних технологій [17].

Досягнення очікуваного рівня можливе тільки в результаті подальшого здійснення розвитку цілеспрямованого планування та успішного виконання комплексних досліджень.

## Література

1. Старинский В.В., Петрова Г.В., Грецова О.П., Харченко Н.В. Злокачественные новообразования в России в 1993–2002 гг. // VIII Рос. онкол. конгресс, Москва, 23–25 ноября 2004 г. — М., 2004. — С. 105.
2. Лучевая терапия в лечении рака: Практ. рук-во. — М.: Медицина (ВООЗ), 2000. — 338 с.
3. Онкологічні захворювання в Україні 1993–2003 рр. // Канцер-реєстр України. — К., 2004. — 26 с.
4. Онкологічні захворювання в Україні. Проблема та шляхи подолання // Матер. парламентських слухань у Верховній Раді України. — К., 2004. — 85 с.
5. Поліщук М.Є. // Промен. діагностика, промен. тер. — 2004. — № 3. — С. 90–92.
6. Гарин А.М. Взаимодействие и конкуренция разных методов лечения опухолей // VIII Рос. онкол. конгресс, Москва, 23–25 ноября 2004 г. — М., 2004. — С. 35–37.
7. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Избранные лекции по клинической онкологии. — М., 2000. — 736 с.
8. Мардынский Ю.С., Муравская Г.В. Основные направления развития современной лучевой терапии // Матер III съезда онк. и рад. СНГ, Минск, 25–28 мая 2004 г. — Минск, 2004. — Ч. 1. — С. 55–58.
9. Дарьялова С.Л., Бойко С.Л., Черниченко А.В. // Рос. онкол. журн. — 2000. — № 1. — С. 48–55.
10. Basic clinical radiobiology for Radiation Oncologist / Ed. G. Gordon Steel. — London, 1993. — P. 233.
11. Smith G., Henderson I.C. // Sem. Oncol. — 1996. — № 23. — P. 506–528.
12. Чехун В.Ф. // Doctor. — 2003. — № 4. — С. 7–10.
13. Дарьялова С.Л. // Рос. онкол. журн. — 1999. — № 5. — С. 51–55.
14. Гриневиц Ю.А. // Doctor. — 2003. — № 4. — С. 32–37.
15. Алфимов А.Е. Статистика и клинические исследования в онкологии // VIII Рос. онкол. конгресс, Москва, 25–27 ноября 2004 г. — М., 2003. — С. 11–14.
16. Nabholz J.M., Buzdar A., Pollak Metal. // Results of a North Journal of Clinical Oncology. — 2000. — Vol. 18, № 22. — P. 3758–3767.
17. Залуцкий И.В., Машевский А.А., Артемова Н.А. и др. // Здравоохран. — 2004. — № 5. — С. 3–6.

В.С. Іванкова, Л.М. Барановська,  
О.С. Бондарук, Н.П. Доценко,  
В.М. Жукова

Інститут онкології АМН України (Київ)

## Можливості підвищення ефективності консервативного лікування хворих на місцевопоширені форми раку грудної залози

### Possibility of efficacy improvement in conservative treatment for local breast cancer

Останнім часом активно вивчаються радіомодифікувальні та імуностимулювальні властивості комплексу мікроелементів (КМ), який міститься у препараті «Крапли Береш Плюс®» (Угорщина) [1–3]. Цей препарат становить водний розчин певного співвідношення неорганічних іонів, з'єднаних координаційними зв'язками з органічними молекулами-носіями (табл. 1).

Таблиця 1

Склад препарату «Крапли Береш плюс®»

Компонент, мг/мл					
неорганічний				органічний	
Fe	2,0	Mo	0,19	Гліцерин	6,0
Zn	1,1	V	0,12	ЕДТА	2,4
Na	0,64	Ni	0,11	Гліцин	2,3
Mg	0,4	B	0,10	L-(+) тартрат	1,6
Mn	0,31	F	0,090	Бурштинова кислота	0,50
K	0,28	Cl	0,030	L-(+) аскорбінова кислота	0,30
Cu	0,25	Co	0,025		

Ураховуючи значну кількість досліджень, які доводять переваги застосування схем поліхемотерапії (ПХТ) з використанням антрациклінів як препаратів першої лінії цитостатичної терапії [4, 5], ми зупинилися на застосуванні схеми САФ (циклофосфан, доксорубіцин, 5-фторурацил) при проведенні консервативного лікування хворих на місцевопоширені форми РГЗ.

Метою даної роботи стало вивчення можливості підвищення протипухлинної дії ХПТ у хворих на місцевопоширені форми РГЗ шляхом застосування КМ як хеморадіомодифікатора.

Об'єктом досліджень були 67 хворих на РГЗ ІІБ–ІІІБ стадії поширеності пухлинного процесу, які отримували ХПТ, з них 34 пацієнтки основної групи під час проведення курсу ХПТ приймали КМ (по 20 крапель 3 рази на день під час прийому їжі). Контрольну групу склали 33 хворі, яким проводили тільки ХПТ на фоні гормонотерапії як радикальний курс лікування.

Розподіл хворих на РГЗ згідно із ступенем поширеності пухлинного процесу наведено в табл. 2.

Середній вік хворих основної групи складав  $52,5 \pm 6,9$  р. (від 35 до 70 р.), контрольної —

Розподіл хворих на РГЗ  
за стадіями пухлинного процесу

Стадія TNM	Група	
	основна (CAF + ДПТ + КМ), n / %	контрольна (CAF + ДПТ), n / %
T2N1M0	2/5,8	1/3,0
T2N2M0	7/20,6	3/9,1
T2N3M0	—	1/3,0
T3N1M0	7/20,6	5/15,1
T3N2M0	6/17,6	9/27,3
T3N3M0	1/2,9	2/6,1
T4N1M0	4/11,8	3/9,1
T4N2M0	5/14,7	8/24,2
T4N3M0	2/5,8	1/3,0
Разом	34/100	33/100

$53,0 \pm 8,3$  р. (від 36 до 70 р.). У всіх пацієнтів був цитологічно або гістологічно верифікований аденогенний рак, переважно помірnodиференційований.

Дистанційну променевою терапію (ДПТ) хворим проводили за радикальною програмою на апараті РОКУС за розщепленою методикою — сумарну осередкову дозу (СОД) на грудну залозу підводили за два етапи з перервою 2 тижні. На першому етапі ДПТ опромінювали грудну залозу та шляхи регіонарного лімфовідтоку (аксіяльні, над-, підключичні та, у разі необхідності, парастернальні лімфатичні вузли) разовою осередковою дозою (РОД) 2,0–2,25 Гр 5 разів на тиждень, до СОД 40–45 Гр на кожне поле. Аксіяльні, над- і підключичні лімфатичні вузли опромінювали двома або одним фігурним полем, парастернальні лімфатичні вузли — з одного поля на боці ураження. Променевою лікування грудної залози здійснювали з двох полів (латерального і медіального) при тангенційному спрямуванні пучка ІВ. На другому етапі ПТ СОД на грудну залозу доводили до 60 Гр, з урахуванням дози, підведеної на першому етапі ДПТ.

Перед початком останньої хворим (внутрішньо в 1-й та 8-й дні) проводили один курс ПХТ за такою методикою: доксорубіцин — 30 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфан — 500–600 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил — 600 мг/м<sup>2</sup>. Повторний курс ПХТ виконували після закінчення першого етапу або повного курсу ДПТ. Наступні курси ПХТ проводили кожні 4 тижні до загальної кількості від 4 до 6.

Усі хворі отримували гормонотерапію. Жінки в менопаузі приймали антиестрогени (тамоксифен у дозі 20 мг на добу або тореміфен у дозі 60 мг на добу перорально). Хворим у пременопаузі проводили медикаментозну кастрацію андрогенами (омнадрен 1,0 мл 2 рази на міс. внутрим'язово).

Токсичність запропонованих режимів ХПТ та ХПТ з використанням КМ як хеморадіомодифікатора оцінювали згідно зі шкалою Common Toxicity

Criteria Національного інституту раку (CTC NCI) та рекомендаціями EORTC / RTOG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer та Radiotherapy Oncology Group).

Для об'єктивізації оцінки реакції пухлин грудної залози на цитостатичну терапію до лікування та після другого етапу ХПТ проводили сонографічне та мамографічне дослідження. Крім того, контрольні дослідження виконували через місяць після завершення лікування та через кожні 2–3 місяці протягом року. Після завершення кожного етапу лікування та перед початком наступного оцінювали розміри, структуру та васкуляризацію пухлини та регіонарних лімфатичних вузлів за даними комплексного ультразвукового дослідження (УЗД) в режимах КДК, енергетичного та імпульсного доплерівського картування. При проведенні мамографії визначали розміри, структуру пухлини, наявність кальцифікатів.

Клінічні спостереження показали, що пацієнти, які приймали КМ у процесі лікування, краще переносили ХПТ: прояви токсичності, згідно зі шкалою EORTC/RTOG (нудота, слабкість, підвищена стомлюваність, вегетосудинна дистонія і погіршення показників гемодинаміки) були менш вираженими і не перевищували II ступеня токсичності. Так, токсичність I ступеня була відзначена у 18 з 34 (52,9%), а II — у 7 з 34 (20,6%) хворих групи дослідження. У контрольній групі прояви токсичності були більш вираженими і спостерігалися значно частіше: так, токсичність I ступеня була відзначена у 22 з 33 (66,7%), а II ступеня — в 11 з 33 (33,3%) пацієнтів.

Крім того, застосування КМ зменшувало прояви шкірних променеви реакцій, імовірно, за рахунок нормалізації трофіки тканин. Так, променеви дерматити у контрольній групі (тобто у хворих, які не приймали КМ у процесі лікування) спостерігалися частіше і були більш вираженими: вологий дерматит мав місце в 11 з 33 (33,3%) осіб. В основній групі цю патологію спостерігали у 6 з 34 (17,6%) хворих.

При застосуванні КМ у пацієнтів зареєстрована тенденція до зменшення частоти та вираженості мієлосупресії, а при низькому рівні лейкоцитів використання КМ запобігало подальшому зниженню їх рівня. Так, епізод лейкопенії II ступеня токсичності, яка розвинулася після першого курсу ПХТ в контрольній групі, відзначено у 13 хворих з 33 (39,4%), тоді як в основній групі короточасне зниження вмісту лейкоцитів було лише у 5 з 34 (14,7%). У 3 осіб (9,1%) контрольної групи мав місце тимчасовий епізод лейкопенії III ступеня, який минув після призначення короткого курсу дексаметазону.

Безпосередні результати лікування оцінювали за ступенем регресії пухлини згідно з даними клінічних, рентгенологічних та сонографічних досліджень. У хворих основної групи відзначено збільшення ступеня регресії пухлини (табл.3). Так, ступінь регресії понад 50% у групі, де застосовували КМ, спостерігали у 12 з 34 (35,3%), тоді як у контрольній

групі — у 9 з 33 (27,3%) пацієнтів. Регресію пухлини на 70–90% також відзначали частіше в групі дослідження, порівняно з контрольною групою, а саме: у 8 хворих з 34 (23,5%) та у 5 з 33 (15,2%) відповідно.

Таблиця 3

Частота та ступінь регресії пухлини після ХПТ у хворих на поширений РГЗ

Ступінь регресії, %	Основна група (КМ), n/%	Контрольна група, n/%
< 50	4/11,8	7/21,2
50	10/29,4	12/36,4
>50	12/35,3	9/27,3
70–90	8/23,5	5/15,2
Разом	34/100	33/100

Таким чином, розроблена методика застосування КМ при проведенні ХПТ хворим на місцевопоширені форми РГЗ дозволяє підвищити відсоток регресії пухлини та поліпшити якість життя пацієнтів за рахунок зменшення кількості побічних реакцій.

Призначати КМ, який містить препарат «Краплі Береш Плюс<sup>®</sup>», хворим на злоякісні новоутвори доцільно лише під час проведення цитостатичного лікування.

## Література

1. Береш Й. (мл.), Гриневич Ю.А., Бендюг Г.Д. // *Експерим. онкол.* — 1997. — Т. 19, № 1. — С. 61–67.
2. Бендюг Г.Д., Мартиненко С.В., Зінченко В.А., Гриневич Ю.А. *Радіосенсибілізуюча та імуномодулююча дія крапель «Береш Плюс» при експериментальних пухлинах* // *Матер. науково-практичн. конфер. «Імуно-терапія при лікуванні злоякісних новоутворень» (1–2 жовт. 1998, Київ).* — К., 1988. — С. 8–12.
3. Гриневич Ю.А., Береш Й., Зінченко В.А., Мартиненко С.В. // *Експерим. онкол.* — 2000. — Т. 22, № 4. — С. 233–235.
4. Misset J.L., di Palma M., Delgado M. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 14 — P. 3136–3145.
5. Семиглазов В.Ф., Божок А.А., Иванова О.А. и др. // *Вопр. онкол.* — 2000. — Т. 46, № 2. — С. 160–166.

В.С. Іванкова, Г.О. Курило,  
Г.М. Шевченко, Г.Л. Гореліна,  
Н.П. Доценко, Н.Г. Пілішенко

*Інститут онкології АМН України (Київ),  
Національний медичний університет (Київ)*

## Індивідуальні підходи до консервативного лікування хворих на поширені форми раку шийки матки

### Individual approaches to conservative treatment of patients with disseminated cervical cancer

Клінічні дослідження застосування цитостатичних препаратів як радіомодифікаторів у процесі ПТ епідермоїдних карцином голови і шиї та раку прямої кишки свідчать про позитивний вплив хеморадіомо-

дифікації на результати лікування [1–3]. Вивчення впливу фторопіримідинів на ефективність ПТ місцевопоширених форм РШМ доводить, що застосування препаратів цієї групи в процесі опромінювання підсилює деструктивні ефекти в пухлині, прискорює її регресію [4]. Темп регресії злоякісних новоутворів вважається значущим фактором прогнозу захворювання [5]. Проте донині не існує єдиного погляду відносно оптимальних доз та режимів хемопроменевого лікування [6, 7]. Мета дослідження — оптимізація ППТ поширених форм РШМ шляхом використання радіомодифікувальних властивостей 5-FU, CP, Mtx з позицій індивідуалізації клінічних показань.

Завданням нашого дослідження була розробка методів ППТ на фоні використання хеморадіомодифікаторів з урахуванням індивідуальних особливостей пухлинного процесу, а також заходів профілактики та терапії загальних і місцевих реакцій, зумовлених лікуванням.

Планування якісної променевої та хемопроменевої терапії можливе лише за умов ретельного обстеження хворих, визначення всіх можливих параметрів пухлини, стану критичних органів (сечовий міхур, пряма кишка, піхва), супутньої екстрагенітальної патології.

Розміри пухлинного осередку, тобто утвору-мішені, визначали за допомогою клінічного обстеження та сучасних засобів візуалізації: акустичних досліджень (трансабдомінальної, вагінальної сонографії, доплерографії), при показаннях — комп'ютерної томографії (КТ) та магнітнорезонансної томографії (МРТ), радіонуклідної діагностики.

Головними ехографічними параметрами є: розміри та васкуляризація шийки матки, стан цервікального каналу, ступінь екстракапсулярної інвазії, можливе поширення процесу на ендометрій. Дані КТ та МРТ надають додаткову інформацію про стан клітковини малого таза, регіонарних та парааортальних лімфовузлів.

Рак шийки матки належить до пальпабельних пухлин, тому інформація про найбільший діаметр пухлинного утвору, отримана за допомогою ультрасонографічних досліджень та КТ в поєднанні з даними клінічних обстежень, може бути використана для оцінки первинного осередку. Нерозв'язаною проблемою залишається визначення мікрометастазів у лімфатичну систему. Дані сучасних неінтервенційних засобів отримання зображень не дають переконливої інформації відносно залучення до пухлинного процесу лімфатичних вузлів. Перспективніші в цьому напрямку радіонуклідні дослідження. Зіставлення даних непрямой лімфосцинтиграфії за допомогою радіоколідів та позитивної лімфосцинтиграфії з  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом дозволяє з великою вірогідністю оцінити стан лімфатичних колекторів.

Наявність одно- чи двостороннього гідронефрозу, спричиненого онкологічним процесом, потребувала додаткового визначення екскреторної функції нирок.

Усім хворим з вираженою соматичною патологією проводили превентивне медикаментозне лікування з метою запобігання загостренню, спровокованим променевим та хемопроменевим впливами.

Терапевтичний ефект лікування оцінювали за безпосередніми клінічними результатами (ступінь регресії пухлини), даними локального контролю та 3-річної виживаності, наявністю/відсутністю ускладнень, зумовлених токсичністю лікування.

Регресію пухлин оцінювали згідно з критеріями ВООЗ з урахуванням динаміки розміру найбільшого діаметра утвору-мішені (дані акустичних методів дослідження).

Обстеження хворих проводили поетапно:

до лікування — клінічне обстеження з метою визначення параметрів первинного пухлинного осередку (огляд шийки матки в дзеркалах, бімануальне обстеження), сонографічні дослідження, КТ, МРТ, за наявності показань — лімфосцинтиграфія, рентгенологічні (ревізія органів грудної порожнини), ендоскопічні (цистоскопія, фіброректосигмоскопія або фіброколоноскопія), лабораторні дослідження (розгорнутий аналіз крові та дослідження сечі, дані біохімічних показників крові, визначення вмісту в ній глюкози, а також оцінка стану системи згортання крові);

після I етапу хемопроменевої терапії виконували комплекс клінічних, лабораторних досліджень, ультрасонографію органів малого таза та черевної порожнини, а також нирок;

після завершення курсу хемопроменевої терапії хворим проводили клінічне обстеження, сонографію органів черевної порожнини, малого таза, нирок, клінічне дослідження крові та сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограму, при наявності показань — фіброколоноскопію (ФКС), цистоскопію;

через 3 місяці — клінічний огляд, цитологічний контроль, ультрасонографічні обстеження;

через 6 місяців після завершення лікування — клінічний огляд, цитологічний контроль, ультрасонографічні обстеження, КТ, ФКС, цистоскопію, за наявності показань — лімфосцинтиграфію, МРТ.

Програму ППТ реалізовували за два етапи. На 1-му — здійснювали гомогенне дистанційне опромінювання малого таза на апаратах РОКУС з енергією 1,25 MeV та лінійному прискорювачі Меватрон КД 2 (Siemens, Німеччина) з енергією гальмівного випромінювання 6 MeV. Дистанційну променеву терапію (ДПТ) проводили у статичному режимі двома зустрічними фігурними полями 14–16 × 16–18 см.

Разова осередкова доза (РОД) складала 2 Гр у т. ОАВ, опромінювання проводили 5 разів на тиждень. Сумарна осередкова доза (СОД) становила 20–30 Гр за 10–15 фракцій. Значення час-доза-фракція (ЧДФ) на 1-му етапі лікування складала 32–49 одиниць. Розміри полів опромінення, а також СОД на 1-му етапі ППТ зумовлювалися поширеністю процесу на тіло матки, піхву, клітковину малого таза.

На 2-му етапі ДПТ чергували із сеансами брахі-

терапії на апараті АГАТ-ВУ (джерело випромінювання  $^{60}\text{Co}$ ) за середньої потужності дози. На лінійному прискорювачі Меватрон КД 2 проводили ДПТ у статичному режимі чотирма скісними фігурними полями  $8 \times 16-18$  см, сумарно до  $50-54$  Гр у т.В. Опромінювання проводили 4 рази на тиждень,  $10-12$  фракцій, РОД 2 Гр, ЧДФ — 38 одиниць. На гамма-терапевтичному апараті РОКУС, залежно від поширеності та особливостей процесу, застосовували технології динамічного опромінювання — методики дво- та чотирирівнісного коливання. У т. В СОД досягала  $46-50$  Гр, РОД 2 Гр 4 рази на тиждень, за  $8-10$  фракцій. ЧДФ становили  $25-33$  одиниці. Сеанси брахітерапії проводили один раз на тиждень, РОД у т. А  $10$  Гр, СОД —  $40-50$  Гр за  $4-5$  фракцій. Значення ЧДФ від курсу брахітерапії у т. А складало  $100-130$  одиниць. Від курсу ППТ СОД у т. А сягала  $86-100$  Гр, ЧДФ —  $152-192$  одиниці.

У своїх дослідженнях ми використовували кілька режимів хеморадіомодифікації.

Хворим першої досліджуваної групи з масивними пухлинними інфільтратами у малому тазі, з поширенням процесу на ендометрій перед ПТ протягом 5 діб внутрішньо інфузійно вводили 5-FU дозою  $350$  мг/м<sup>2</sup> (продовжені  $4-5$ -годинні інфузії). Перші три сеанси дистанційного опромінювання здійснювали на фоні СР дозою  $20$  мг/м<sup>2</sup>, який також вводили внутрішньо інфузійно протягом  $1,5-2$  годин. На 1-му етапі ПТ у цих пацієнток СОД складало  $30$  Гр у т. ОАВ. Далі променеве лікування продовжували за вищезазначеною схемою.

Другу групу представляли хворі з переважним поширенням процесу на склепіння та піхву. До початку опромінювання пацієнтки також отримували внутрішньо інфузії 5-FU  $350$  мг/м<sup>2</sup>. Потім їм проводили ПТ на фоні лімфотропного введення Мтх дозою  $10$  мг/м<sup>2</sup> двічі на тиждень, сумарно до  $40$  мг/м<sup>2</sup>. На 1-му етапі ПТ хворих цієї групи СОД складало  $20$  Гр у т. ОАВ.

Контрольну групу склали  $85$  хворих на місцевопоширений РШМ, яким проводили лише ППТ.

Перша досліджувана група представлена  $56$  хворими на РШМ Т2b-3bN0-1M0. У другу групу входило  $26$  пацієнток з Т2a-3bN0-1M0, у третю, контрольну, —  $85$  з Т2a-3bN0-1M0 стадією карциноми шийки матки.

Проведені нами дослідження виявили, що дані клінічних обстежень корелюють і значною мірою доповнюються сонографічними показниками, особливо коли йдеться про розміри пухлини шийки матки, стан цервікального каналу, можливості поширення процесу на ендометрій. Недостатньо інформативні дані сонографії відносно стану регіонарних лімфовузлів та можливості їх ураження пухлинним процесом. На жаль, вони зовсім не інформативні щодо стану клітковини малого таза. Ці дані доповнюються МРТ в динаміці.

Динамічне спостереження за хворими протягом  $3-6$  місяців після завершення курсу хемопроменевої

терапії показало, що розміри пухлинного ураження продовжували зменшуватися майже у половини пацієнток, в яких безпосередньо після завершення курсу лікування спостерігалася часткова регресія або стабілізація процесу (табл. 1).

Таблиця 1

Ступінь вираженості регресії пухлини у процесі лікування хворих на місцевопоширений РШМ

Метод лікування	Ступінь вираженості регресії пухлини, % хворих			
	повна регресія	регресія		усього хворих
		> 50%	< 50%	
5-FU + СР + ППТ	26,8	44,6	30,4	56
5-FU + Мтх + ППТ	19,2	42,3	38,5	26
ППТ	12,9	36,5	50,6	85

Токсичність лікування оцінювали за класифікацією RTOG/EORTC, 1995, доповненою критеріями Кооперативної групи дослідників. На відміну від інших, ця класифікація передбачає реєстрацію усіх ранніх та пізніх проявів токсичності лікування. Подібна деталізація доцільна, зважаючи на те, що йдеться про комбіновану хемопроменеву терапію [8].

Побічні ефекти лікування залежно від методик радіомодифікації розподілилися, як наведено у табл. 2.

Аналізуючи місцеві мукозити, ми звернулися до більш звичної для радіоонкологів країн СНД традиційної класифікації, згідно з якою всі прояви токсичності у прямій кишці та сечовому міхурі оцінювали за ступенем їх вираженості як катаральні, ерозивно-десквамативні, виразкові та фістульні, за часом прояву — як ранні та пізні, а променеві реакції піхви — як катаральні, ерозивні, плівчасті та некротичні.

Ранні променеві реакції при коректному лікуванні значною мірою зумовлюються індивідуальною радіочутливістю і спостерігаються протягом лікування та у найближчі 3 місяці після його завершення, пізні — після означеного терміну. Згідно з даними радіобіологічних досліджень — це крайній термін відновлення сублетально ушкоджених клітин.

Ранні променеві катаральні та плівчасті епітеліти піхви, прямої кишки та сечового міхура трапляються у  $10-80$  % хворих. Променеві ушкодження малого таза і, насамперед, прямої кишки та сечового міхура становлять основу пізньої променевої патології у цього контингенту хворих і визначають якість їх подальшого життя. Частота пізніх променевих реакцій сечового міхура та прямої кишки, за даними різних авторів, становить від  $5-10$  до  $45-50$  %, а виразкових та фістульних ушкоджень у різних клініках — від  $0,4-5,5$  до  $9-11$  %. Інфільтративно-виразкові ректити спостерігаються в  $1,5-5,9$  %, виразкові цистити — в  $0-2,8$  %, кишково-піхвові норичі — в  $1,9$  %, некрози шийки матки та стінок піхви — в  $5,3-5,7$  % пацієнтів, залежно від підведеної СОД та режимів фракціонування опромінювання. Пізні променеві ушкодження клітковини підшкірної та малого таза,

Токсичність хемопроменевого лікування хворих на поширені форми РШМ

Група хворих	Лейкопенія, % хворих		Нудота, блювання, % хворих		Ентероколіти, % хворих	
	I ступ.	II ступ.	I ступ.	II ступ.	I ступ.	II ступ.
ППТ + 5-FU + CP	55,4	33,9	55,4	23,2	53,8	10,3
ППТ + 5-FU + Mtx	53,8	38,5	42,3	26,9	53,8	19,2
ППТ	51,8	31,8	28,2	21,2	28,2	8,2

Таблиця 3

Променеві реакції при хемопроменевому лікуванні хворих на поширені форми РШМ

Група хворих	Ректит, % хворих		Цистит, % хворих		Епітеліт, % хворих	
	I ступ.	II ступ.	I ступ.	II ступ.	I ступ.	II ступ.
ППТ + 5-FU + CP	5,1	—	7,7	2,3 (пізній)	76,9	2,3
ППТ + 5-FU + Mtx	5,5	5,5 (пізній)	5,5	—	61,1	11,1
ППТ	3,1	—	6,2	3,1 (пізній)	56,3	6,3

обтурація сечоводів і вторинні гідронефротичні трансформації складають 26,8 % при I та II стадіях, а при III — до 50,8 %. За даними літератури, летальність хворих від променевих ускладнень становить 0,4–4,0 % [7–9].

Факторами, що зумовлюють пізні променеві ускладнення, є величини сумарних поглинутих доз, режими їх фракціонування, об'єм опроміненої мішені, супутня екстрагенітальна патологія, а також індивідуальна радіочутливість.

Профілактику променевих ускладнень здійснювали в таких напрямках:

чітке визначення розмірів пухлини з використанням сучасних засобів візуалізації, її топографо-анатомічних особливостей;

оптимізація допроменевої підготовки, методів планування ППТ та контролю за їх відтворенням;

дотримання принципу толерантності доз;

застосування профілактичних засобів, спрямованих на запобігання раннім променевим реакціям.

Нами проаналізовані місцеві променеві та хемопроменеві реакції з боку критичних органів, до яких належать пряма та сигмовидна кишки, сечовий міхур, піхва.

Протягом 3-річного спостереження за хворими ушкоджень, що призвели б до порушення функції вищезазначених органів, ми не спостерігали. У процесі лікування та в найближчі 3 місяці катаральні епітеліти піхви виявлено в 30 хворих 1-ї групи (76,9 %), у 11 (61,1 %) — 2-ї та у 18 (56,3 %) — 3-ї, півчасті — у 1 (2,6 %), 2 (11,1 %) та 2 пацієнток (6,3 %) відповідно.

Ранні променеві ректити спостерігалися в 2 хворих 1-ї групи (5,1 %), в 1 хворій (5,5 %) — 2-ї та в

1 хворій (3,1 %) — 3-ї групи. При 3-річному спостереженні лише в 1 пацієнтки 2-ї групи було виявлено ерозивний проктосигмоїдит. Ранні променеві цистити спостерігалися у 4 хворих 1-ї групи (7,7 %), в 1 (5,5 %) — 2-ї та 2 (6,2 %) — 3-ї групи. При 3-річному спостереженні від пізнього променевого ерозивного циститу страждали по 1 хворій 1-ї та 3-ї груп (табл. 3).

Таким чином, на підставі викладених даних можна твердити, що запропоновані методики хемопроменевого лікування поширених форм РШМ поліпшують її безпосередні та найближчі результати. Використання описаних вище методик терапії не супроводжується токсичними ефектами, які б призводили до порушення ритму лікування та суттєво негативно впливали на якість життя хворих.

## Література

1. Бойко А.В., Голдобенко Г.В., Канаєв С.В. и др. // *Вопр. онкол.* — Т. 41, № 2. — С. 83–90.
2. Канаєв В.С. // *Практ. онкол.* — 2002. — Т. 3, № 2. — С. 123–129.
3. Поляков П.Ю., Коршунов А.Ю., Ларионов Н.А. и др. // *Вопр. онкол.* — 1997. — Т. 43, № 5. — С. 487–492.
4. Іванкова В.С., Воробйова Л.І., Медведєв В.Е. та співавт. Роль 5-фторурацилу в комплексному лікуванні раку шийки матки // *Зб. наук. праць співр. КМАПО ім. П.Л. Шупика.* — К., 2000. — Вип. 11, кн. 2. — С. 79–83.
5. Габелов А.А., Жаринов Г.М. // *Мед. радиол.* — 1981. — Т. 26, № 6. — С. 35–38.
6. Виноградов В.М., Василевская И.В., Исаева И.Е., Ялынич Н.Н. // *Вопр. онкол.* — 2003. — Т. 49, № 5. — С. 664–667.
7. Єрмакова Н.А. // *Практ. онкол.* — 2002. — Т. 3, № 3. — С. 211–219.
8. Столярова И.В. // *Там же.* — С. 227.
9. Бардычев М.С. Лучевые повреждения // *Лучевая терапия злокачественных новообразований / Под ред. Е.С. Киселевой.* — М.: Медицина, 1996. — С. 437–459.

В.С. Іванкова, В.С. Процик,  
Т.В. Скоморохова, Л.Т. Хруленко,  
Л.Р. Романова, І.М. Репецька

*Інститут онкології АМН України (Київ)*

## **Методи підвищення ефективності лікування хворих на рак верхньої щелепи**

### **Methods of efficacy improvement at treatment of upper jaw cancer**

Злоякісні пухлини верхньої щелепи, незважаючи на те, що становлять незначний відсоток (близько 0,5 %) у структурі онкологічної захворюваності, представляють одну з найскладніших проблем ЛОР-онкології. Вони зустрічаються практично однаково часто як у чоловіків, так і у жінок [1].

Найчастіше трапляються епітеліальні пухлини, серед яких провідне місце посідає плоскоклітинний рак (більше половини хворих). Інші гістологічні види: естезіонейробластома, аденокістозна (циліндрова) і мукоепідермоїдна карциноми [1–3] зустрічаються значно рідше.

В літературі існують суперечливі дані щодо лікування первинного осередку та регіонарних метастазів пухлин верхньої щелепи. Не вирішені питання прогнозу цього захворювання, практично відсутні відомості про можливість та ефективність використання радіомодифікувальних засобів, немає єдиної схеми комбінованої терапії. Потребують удосконалення схеми променевої терапії (ПТ) і комбінованого лікування [1, 4–6].

Метою нашої роботи стала оптимізація ПТ хворих з пухлинами верхньої щелепи у комбінованому лікуванні для підвищення ефективності терапії та поліпшення якості життя пацієнтів.

За період з 1995 по 2005 рік на базі Інституту онкології АМНУ у відділеннях дистанційної променевої терапії (ДПТ) пухлин голови та шиї проліковано 125 хворих, з них 63 — з раком верхньої щелепи, 62 — з пухлинами гайморових пазух. На апараті ЛПЕ Меватрон КД 2 (6 Мев) за цей час одержали лікування 31 пацієнт, з них 15 хворих на рак верхньої щелепи, 16 — з пухлинами гайморової пазухи, а на апаратах РОКУС–М і РОКУС–АМ — 94 (48 і 46 пацієнтів відповідно).

У досліджуваних перебіг захворювання на ранніх стадіях не мав особливих симптомів. Тільки через кілька місяців виникали порушення носового дихання, як правило однібічні, припухлість обличчя, гнійні виділення з носа, біль, що змушувало хворого звертатися по медичну допомогу. На цей момент майже всі вони мали III або IV стадію захворювання. Залежно від первинної локалізації пухлини та методу лікування пацієнтів було розподілено на 4 групи (табл. 1).

Тактику лікування визначали після повного клінічного, рентгенологічного лабораторного обстеження та гістологічної верифікації діагнозу.

Перед початком ДПТ всім хворим проводили санацію порожнини рота (з метою запобігти вторинному випромінюванню знімали зубні металеві протези, які потрапляли в зону опромінювання), топографічну підготовку з використанням фіксувальних пристроїв для опромінювання голови і лазерних центраторів.

Обстеження пацієнтів виконували у положенні лежачи на спині з використанням зазначених пристроїв. Хворі 1-ї і 3-ї груп отримували ДПТ за два етапи з перервою між ними 3 тижні. Опромінювання проводили на апараті ЛПЕ Меватрон КД 2. На 1-му етапі ПТ виконували з 2–3 полів, в обсяг поля опромінювання, за даними рентгенограм чи КТ-дослідження, включали новоутвори та здорові тканини, відступивши 2–3 см від обумовлених меж пухлини, СОД складала 40 Гр при РОД 2 Гр. На 2-му етапі поле зменшували на 1–2 см і СОД доводили до 60 Гр при РОД 2 Гр.

Пацієнтам 2-ї та 4-ї груп ДПТ проводили за два етапи також з перервою у три тижні. Використовували апарати РОКУС–М та РОКУС–АМ. В обсяг поля опромінювання на 1-му етапі включали новоутвори та здорові тканини, відступивши 2–3 см від обумовлених меж пухлини, СОД 30 Гр при РОД 2,0–2,2 Гр.

На 2-му етапі поле зменшували на 1–2 см, СОД 30 Гр при РОД 2,0–2,2 Гр.

Крім цього, у процесі лікування пацієнтам всіх груп проводили профілактику порушень водно-електролітного балансу, метаболізму, гемодинаміки головного мозку, а також соматичних ускладнень.

Про наслідки опромінювання можна судити з табл. 2.

У результаті проведення ДПТ у більшості хворих на злоякісні пухлини верхньої щелепи вдалося досягти повної або часткової регресії новоутвору та істотного поліпшення якості життя. Аналізуючи отримані дані, слід зазначити, що більший відсоток часткової регресії пухлини — 26,3 % (пацієнти 1-ї групи) спостерігався при лікуванні на апараті ЛПЕ Меватрон КД 2 (6 Мев), ніж на апараті РОКУС, а більша стабілізація процесу — у пролікованих на апараті РОКУС — 77,4 % (пацієнти 2-ї групи).

Слід зауважити, що при проведенні комбінованого лікування з використанням ВАХТ та ПХТ загальний відсоток часткової регресії у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп становив 13,6 % (17 осіб), у пацієнтів 3-ї та 4-ї групи — 14,4 % (13); стабілізація процесу у пацієнтів 1-ї та 2-ї групи становила 44,0 % (55), у пацієнтів 3-ї та 4-ї групи — 32,0 % (40 осіб). Це свідчить про те, що як стабілізація, так і часткова регресія кращі у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп.

Те, як змінювалася клінічна динаміка пухлинного процесу залежно від використаних методів, видно з табл. 3.

Контрольне обстеження хворих проводили не раніше ніж через 4–6 тижнів після закінчення ПТ.

У процесі комбінованого лікування з метою радіомодифікувальної дії перед кожним сеансом опромінювання пацієнтам 1-ї та 2-ї груп шляхом катетеризації

Розподіл хворих залежно від методу лікування та первинної локалізації пухлини

Метод лікування	Первинна локалізація пухлини					
	верхня щелепа		гайморова пазуха		разом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-ша група						
ДПТ (ЛПЕ) + ВАХТ + ХЛ	10,0	52,6	9,0	47,4	19,0	100,0
2-га група						
ДПТ (РОКУС) + ВАХТ + ХЛ	2,0	50,9	26,0	49,1	53,0	100,0
3-тя група						
ДПТ (ЛПЕ) + ПХТ + ХЛ	5,0	41,7	7,0	58,3	12,0	100,0
4-та група						
ДПТ (РОКУС) + ПХТ + ХЛ	2,0	51,2	20,0	48,8	41,0	100,0

Примітка. Аббревіатури означають: ДПТ — дистанційна променева терапія; ЛПЕ — лінійний прискорювач електронів; ВАХТ — внутріартеріальна хемотерапія; ПХТ — поліхемотерапія.

Таблиця 2

Розподіл хворих за гострими променевими реакціями

Променева реакція	Метод лікування							
	ЛПЕ				РОКУС			
	ДПТ + ВАХТ + ХЛ (1-ша група)		ДПТ + ПХТ + ХЛ (3-тя група)		ДПТ + ВАХТ + ХЛ (2-га група)		ДПТ + ПХТ + ХЛ (4-та група)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Слизова оболонка (риніт, епітеліт, стоматит)	4,0	50,0	6,0	54,5	17,0	42,5	28,0	59,6
Шкіра (еритема, сухий епідерміт)	2,0	25,0	2,0	18,2	9,0	22,5	8,0	17,0
Очі (кон'юнктивіт, набряк, гіперемія повік, випадіння вій)	2,0	25,0	3,0	27,3	14,0	35,0	11,0	23,4
Разом	8,0	100,0	11,0	100,0	40,0	100,0	47,0	100,0

Таблиця 3

Розподіл хворих за клінічною динамікою пухлинного процесу

Променева реакція	Метод лікування							
	ЛПЕ				РОКУС			
	ДПТ + ВАХТ + ХЛ (1-ша група)		ДПТ + ПХТ + ХЛ (3-тя група)		ДПТ + ВАХТ + ХЛ (2-га група)		ДПТ + ПХТ + ХЛ (4-та група)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Стабілізація процесу	14,0	73,7	9,0	75,0	41,0	77,4	31,0	75,6
Часткова регресія	5,0	26,3	3,0	25,0	12,0	22,6	10,0	24,4
Разом	19,0	100,0	12,0	100,0	53,0	100,0	41,0	100,0

зовнішньої сонної артерії проводили ВАХТ препаратами: метотрексатом — по 5–10 мг або 5-фторурацилом — по 250 мг.

Хворим 3-ї та 4-ї груп при комбінованому лікуванні під час ДПТ виконували внутрішню ПХТ переважно за схемою: цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> (або карбоплатин 300 мг/м<sup>2</sup>) внутрішню в 1-й день та 5-фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup> внутрішню з 1-го по 4-й день. Повторні курси (всього 4–6) проводили через 3–4 тижні.

Хірургічні втручання здійснювали в обсязі резекції верхньої щелепи, максилектомії та комбінованої максилектомії. Обсяг хірургічного втручання залежав від

початкової локалізації, переважного напрямку росту, форми і поширеності пухлинного процесу.

Під час ПТ виникали гострі променеві реакції слизової оболонки, шкіри, очей. Радіобіологічні дослідження свідчать про завершення відновлення гострих оборотних променевих ушкоджень за 30–100 днів [1].

В результаті проведеного лікування на апараті ЛПЕ Меватрон КД 2 (6 МеВ) 31 пацієнта у 19 (61,3 %) спостерігалися променеві реакції: з боку слизової оболонки (риніт, епітеліт, стоматит) — у 10 (32,3 %); шкіри (еритема, сухий епідерміт) — у 4 (12,9 %); очей (кон'юнктивіт, набряк, гіперемія повік, випадіння вій) — у 5 пацієнтів (16,1 %).

При лікуванні 94 хворих на апаратах РОКУС-М та РОКУС-АМ у 87 з них (92,6 %) мали місце променеві реакції з боку слизової оболонки (риніт, епітеліт, стоматит) — у 45 (47,95 %); шкіри (еритема, сухий епідерміт) — у 17 (18,1 %); очей (кон'юнктивіт, набряк, гіперемія повік, випадіння вій) — 25 пацієнтів (26,6 %). Таким чином, променеві реакції з боку слизових оболонок, шкіри та очей при лікуванні на апараті РОКУС значно перевищували відповідні реакції у хворих, яким лікування проведено на ЛПЕ (відповідно на 15,0, на 5,2 та 1,5 %)

Що стосується променевих реакцій окремо у групах, то загальний відсоток їх у пацієнтів 1-ї групи склав 25,8; 2-ї — 42,6; 3-ї — 35,5 та 4-ї — 50,0 %. Слід зазначити, що найнижчий відсоток променевих реакцій спостерігався у хворих, пролікованих на апараті ЛПЕ, тобто в осіб 1-ї та 3-ї групи.

Таким чином, комбіноване лікування за схемою передопераційна ДПТ на апараті ЛПЕ в поєднанні з ВАХТ ефективніше порівняно з ДПТ + ВАХТ на апараті РОКУС. Відсоток часткового регресу пухлини збільшився на 3,7 %, а променевих реакцій знизився на 9,7 %.

Дистанційна променева терапія в поєднанні з ПХТ на апараті ЛПЕ порівняно з її комбінацією з ПХТ на апаратах РОКУС приводить до збільшення часткового регресу пухлини на 0,6 %, зменшення кількості променевих реакцій на 14,5 %; проте стабілізація процесу на 0,6 % вища у тих, хто отримував лікування на апаратах РОКУС.

Використання ЛПЕ дозволило підвищити СОД на першому етапі на 10 Гр без збільшення кількості променевих реакцій та збільшити відсоток часткових регресій пухлини.

Внутріартеріальне підведення хемотерапевтичних препаратів до пухлинного осередку з радіомодифікувальною метою зменшує загальну токсичність, дає змогу підвести більшу СОД до осередку, підвищити ефективність лікування та поліпшити якість життя хворих на злоякісні пухлини верхньої щелепи.

Для розробки індивідуальних оптимізованих методик лікування пацієнтів з пухлинами верхньої щелепи дане дослідження необхідно продовжити.

## Література

1. Пачес А.И. // *Опухоли головы и шеи.* — М.: Медицина, 2000. — С. 297–320.
2. Подоскин А.А. *Лечение местнораспространенного рака слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — М., 1999. — 22 с.
3. Чиссов В.И. и др. *ИОЛТ на рубеже XXI века: новая идеология в комбинированном лечении местнораспространенных злокачественных опухолей // Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей: Тез. докл. пленума правления. Всерос. науч. мед. об-ва онкологов.* — Ростов-на-Дону, 1999. — С. 163 — 164.
4. *Лучевая терапия в лечении рака: Практическое руководство / Пер. с англ. (Radiotherapy in Cancer Management: a practical manual.* — Cambridge: University Press, 1977). — М.: Медицина (ВОЗ), 2000. — 338 с.

5. Федяев И.М., Байриков И.М., Белова Л.П., Шувалова Т.В. // *Злокачественные опухоли челюстно-лицевой области.* — М.: Медицина, 2000. — С. 119–139.
6. 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.

В.П. Івчук, М.В. Живецька

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

## **Радіомодифікація пухлин слизової оболонки ротової порожнини та ефективність променевого лікування** **Radiomodification of tumors of the oral mucosa and efficacy of radiation treatment**

Наше дослідження покликане показати вплив цих методів радіосенсибілізації (РС) на ефективність ПТ — розвиток і перебіг променевих реакцій і ускладнень, безпосередні і найближчі результати лікування (ступінь резорбції пухлини, 1–2-річне виживання хворих), а також дати порівняльну характеристику цих методів.

Нами проліковано 83 хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини (РСОРП) I–IV стадій. Зазначені вище методи РС були використані у 58 пацієнтів. До контрольної групи ввійшло 25 хворих, яким ПТ проводили без радіомодифікації.

Вік пролікованих пацієнтів обох груп коливався від 39 до 79 р., серед них 71 чол. та 12 жін. Ураження пухлиною слизової оболонки дна порожнини рота спостерігалось у 55, язика — у 28 хворих. У всіх пацієнтів діагноз був підтверджений морфологічно (плоскоклітинний рак). Розподіл хворих за поширеністю пухлинного процесу був таким: T1N0–1M0 — 5 хворих, T2N0–1M0 — 43, T3N0–1M0 — 23, T3N2M0 — 8, T4N0M0 — 4.

Радіотерапію проводили за радикальною програмою. Дистанційним методом опромінення (ДПТ) проліковано 69 хворих, серед них 49 на фоні радіомодифікації пухлини і 20 — з контрольної групи. Поєднана променева терапія (ППТ) була застосована у 14 осіб: 9 із сенсибілізацією новоутвору і 5 — контрольної групи. Дистанційне опромінювання здійснювали традиційним фракціонуванням — РОД 2–2,3 Гр 5 разів на тиждень. Контактне лікування проводили аплікаційним методом на апараті АГАТ-ВУ 2 рази на тиждень, разова доза становила 3,5–5 Гр на глибину основи пухлини [1].

За методами РС пухлини досліджувані хворі були розподілені на 4 групи (табл. 1).

Внутріпухлинний метод РС проводили пацієнтам із пухлинним процесом у легкодоступних ділянках ротової порожнини, переважно в її передніх відділах, а також при наявності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах. Для цього 0,5 %-вий розчин метронідазолу вводили з розрахунку 0,4–0,6 мл на 1 см<sup>3</sup>

пухлинної тканини за 15–20 хвилин до опроміювання [2]. Кількість внутріпухлинних введень складала в середньому 4–6, залежно від ступеня регресії пухлини. При дистанційних методах лікування метронідазол вводили після підведення сумарної дози на пухлину 10–20 Гр. У хворих, яких лікували ППТ, радіосенсибілізацію використовували на другому етапі лікування.

Локальну гіпертермію застосовували при злоякісних новоутворах на боковій поверхні язика, дні порожнини рота, альвеолярному відростку нижньої щелепи. Гіпертермію пацієнтам проводили 2 рази на тиждень на апараті Термотрон-РФ-8 (Японія) — високочастотній ємнісній гіпертермічній установці з частотою 8 МГц двома електродами безпосередньо після сеансу радіотерапії. Пухлину нагрівали до 41–42 °С; кількість процедур 6–8.

Термохеморадіотерапію проводили хворим із центральним розташуванням процесу, в більш пізніх стадіях захворювання та з глибокою інфільтрацією тканин. У пацієнтів цієї групи сеансу гіпертермії передувало внутріартеріальне введення (через катетеризовану язикову, лицеву чи поверхневу скроневу артерію) 10–15 мг метотрексату. Гіпертермію пухлини здійснювали протягом 30 хв, а ще через 30 хв після її завершення проводили опроміювання пацієнтів. За курс лікування кількість сеансів термохеморадіотерапії становила 8–10 при сумарній дозі метотрексату 100–120 мг.

Метод РС низькою дозою ІВ використовували у пацієнтів з локалізацією пухлини у важкодоступних для маніпуляцій ділянках ротової порожнини (корінь язика, задні відділи порожнини рота), а також у випадках з особливо несприятливим прогнозом. Уперше в Україні цей метод застосований О.М. Сухіною при лікуванні раку яєчників [3]. При цьому РОД 2 Гр підводили з двох зустрічних полів — спочатку 0,1 Гр, а через 3 хв — 0,9 Гр з кожного поля.

Згідно з метою роботи, ефективність методів РС в процесі лікування хворих ми оцінювали за такими критеріями: частота променевих реакцій та ступінь їх вираженості, регресія пухлини (повна, часткова та стабілізація процесу), а також виживання хворих у термін 1–2 роки.

Перш за все, слід зазначити, що у пацієнтів, яким ПТ виконували на фоні РС пухлини, істотно підвищувалась її радіочутливість. Це дозволило зменшити СОД за курс лікування на 10–15 Гр порівняно з хворими контрольної групи, яким радіотерапію проводили без РС. Крім того, у хворих досліджуваних груп спостерігалось зменшення частоти та ступеня вираженості променевих реакцій і ушкоджень, які, разом з тим, легше піддавалися купіруванню медикаментозними засобами (табл. 1).

Вважаємо доцільним порівняти результати лікування в залежності від методу РС, а також зіставити ці дані з параметрами хворих контрольної групи.

Так, ксеростомія відзначена у 90 % хворих при внутріпухлинному введенні метронідазолу і у 83,3 %

пацієнтів з радіомодифікацією пухлини локальною гіпертермією проти 100 % в осіб контрольної групи. Але ця променева реакція зустрічалася також у всіх хворих при сенсибілізації пухлини низькою дозою ІВ і у пацієнтів, лікованих термохеморадіотерапією.

Таким чином, РС за допомогою внутріпухлинного введення метронідазолу і локальної гіпертермії зменшує частоту ксеростомії на 10–17 %. При цьому також спостерігається зменшення ступеня вираженості ксеростомії.

Катаральний радіоепітеліт зареєстрований у всіх пролікованих хворих (незалежно від методу радіомодифікації пухлини) і у пацієнтів контрольної групи. Це явище пояснюється тим, що поглинуті дози ІВ перевищили толерантність опромінених тканин. Однак ці катаральні зміни слизової оболонки, як і ксеростомія, були також менше вираженими, їх прояви завершувалися раніше на 7–10 днів порівняно з хворими контрольної групи.

Але слід відзначити, що катаральний епітеліт трансформувався у зливний лише у 50–70 % випадків (залежно від методу радіомодифікації) в осіб, які лікувалися з РС пухлини, проти 100 % у хворих контрольної групи. Найменша частота (50 %) цих променевих змін слизової оболонки спостерігалась у групи пацієнтів, у яких РС пухлини здійснювали низькою дозою йонізуючої радіації, а найбільша серед досліджуваних груп (70 %) — у хворих з термохеморадіомодифікацією. Це є наслідком того, що температурний і хемічний чинники підвищують радіаційне ураження не лише пухлинної тканини, а й навколишньої слизової оболонки. Разом з тим зустрічальність зливого епітеліту в цій групі пацієнтів була на 1/3 меншою порівняно з хворими контрольної групи. Взагалі, при ПТ з РС пухлини (незалежно від методу) зменшується частота зливого епітеліту на 36 % в порівнянні з пацієнтами без РС пухлини.

Цікаві дані отримані нами щодо розвитку десквамативно-ерозивного епітеліту. Згідно з нашими спостереженнями, не було жодного випадку його проявів у осіб із сенсибілізацією пухлини низькою дозою і внутріпухлинною радіомодифікацією, а у пацієнтів з локальною гіпертермією і термохеморадіотермією радіоіндуковані зміни слизової оболонки виявлені лише у 8,3 і 3,3 % випадків відповідно. У контрольній групі ці ушкодження зареєстровані у 24 %. Таким чином, опроміювання на фоні радіосенсибілізації пухлини дозволяє приблизно на 20 % зменшити частоту виникнення десквамативно-ерозивних змін у процесі лікування хворих.

Також слід зазначити, що (через 4–6 міс. після закінчення ПТ) індуративний набряк та фіброз підшкірно-жирової клітковини підщелепно-підборідної ділянки, розвинулися у 12 % випадків лікування хворих з РС пухлини незалежно від методу радіомодифікації. Так, найменша частота прояву цих ушкоджень спостерігалась при термохеморадіотерапії (6,6 %). Найбільший відсоток їх виникнення був при внутріпухлинному введенні метронідазолу (20 %), та

## Методи радіосенсибілізації і розвиток променевої реакції та ушкоджень у хворих на РСОРП

Група хворих за методом РС пухлини	Кількість хворих, n	Променеві реакції та ушкодження, n / %				
		ксеростомія	катаральний епітеліт	зливний епітеліт	десквамативно-ерозивний епітеліт	індуративний набряк та фіброз жирової клітковини
Внутріпухлинне введення метронідазолу	10	9 / 90	10 / 100	6 / 60	—	2 / 20
Локальна гіпертермія	12	10 / 83,3	12 / 100	7 / 58,3	1 / 8,3	2 / 16,7
Термохеморадіотерапія	30	30 / 100	30 / 100	21 / 70	1 / 3,3	2 / 6,6
Сенсибілізація низькою дозою ІВ	6	6 / 100	6 / 100	3 / 50	—	1 / 16,7
Разом	58	55 / 94,5	58 / 100	37 / 63,8	2 / 3,4	7 / 12,1
Контрольна група	25	25 / 100	25 / 100	25 / 100	6 / 24	8 / 32

Таблиця 2

## Результати променевого лікування хворих на РСОРП залежно від методів РС

Група хворих за методом РС пухлини	Кількість хворих, n	Променеві реакції та ушкодження, n / %				
		ксеростомія	катаральний епітеліт	зливний епітеліт	десквамативно-ерозивний епітеліт	індуративний набряк та фіброз жирової клітковини
Внутріпухлинне введення метронідазолу	10	9 / 90	10 / 100	6 / 60	—	2 / 20
Локальна гіпертермія	12	10 / 83,3	12 / 100	7 / 58,3	1 / 8,3	2 / 16,7
Термохеморадіотерапія	30	30 / 100	30 / 100	21 / 70	1 / 3,3	2 / 6,6
Сенсибілізація низькою дозою ІВ	6	6 / 100	6 / 100	3 / 50	—	1 / 16,7
Разом	58	55 / 94,5	58 / 100	37 / 63,8	2 / 3,4	7 / 12,1
Контрольна група	25	25 / 100	25 / 100	25 / 100	6 / 24	8 / 32

по 16,7 % зазначених променевої ушкоджень мали місце при застосуванні локальної гіпертермії і сенсибілізації низькою дозою іонізуючої радіації. У пацієнтів контрольної групи дані променеві реакції були виявлені у 32 % випадків лікування. Це свідчить про зменшення на 20 % частоти виникнення даних променевої ушкоджень у пацієнтів, яким опромінювання проводили на фоні радіомодифікації (незалежно від методу).

Цікавою також видається порівняльна оцінка безпосередніх (ступінь регресії) та найближчих (1- та 2-річне виживання) результатів лікування хворих контрольної та досліджуваних груп залежно від методів РС (табл. 2).

Вивчаючи регресію пухлин, ми виявили, що у хворих, яким ПТТ проводили з РС пухлини, термін повільного зменшення її об'єму був на 5–7 днів менший порівняно з пацієнтами контрольної групи.

Крім цього, відзначено, що радіотерапія з сенсибілізацією пухлин значно підвищує частоту їх повної регресії, яка становить, згідно з отриманими нами даними, 67,2 % проти 48 % у осіб контрольної групи. Найбільший відсоток повної регресії пухлини (70 %) виявлено у пацієнтів із внутріпухлинним введен-

ням модифікатора і при термохеморадіотерапії. У групі з локальною гіпертермією і сенсибілізацією низькою дозою — показник на 10–18 % вищий, ніж у контрольній групі.

Таким чином, при РС пухлини незалежно від методу підвищується частота повної регресії в середньому на 19 %.

Неповну регресію пухлини ми спостерігали приблизно з однаковою частотою як у групах з РС пухлини, так і в контрольній групі.

Цікаво відзначити, що у групах пацієнтів з внутріпухлинним введенням модифікатора і сенсибілізацією пухлини низькою дозою радіації відсутній такий стан результату лікування, як стабілізація пухлинного процесу. Це пов'язано з тим, що в цих групах ефективність лікування була значно вищою: повна регресія пухлини наставала у 2/3 пацієнтів і лише у 1/3 — неповна. В контрольній групі ми спостерігали стабілізацію процесу у 20 % випадків лікування, що в 3 рази перевищує аналогічний критерій у групі з термохеморадіотерапією.

Досліджуючи найближчі результати лікування (однорічне виживання хворих), ми встановили, що цей показник становить у групах з РС пухлини в се-

редньому 88 % проти 56 % у контрольній групі. Однак залежно від методу радіомодифікації цей показник коливається від 75 до 100 %. Всі пацієнти прожили 1 рік у групах з внутріпухлинним введенням модифікатора і сенсibiliзацією низькою дозою радіації. В групах з локальною гіпертермією і термехеморадіотерапією цей показник становить відповідно 75 і 80,7 %, що вище на 19–24 %, ніж у контрольній групі. Взагалі, у хворих з РС пухлини однорічне виживання на 22,0 % вище, ніж у пацієнтів, лікованих без РС пухлини.

Аналогічну картину ми спостерігали при аналізі дворічного виживання. Так, у групах з радіомодифікацією пухлини цей показник становить 55,2 %, а в контрольній групі — 32,0 %. Найвищий відсоток виживання у групах з внутріпухлинним введенням модифікатора (70,0 %) і термехеморадіотерапією (66,7 %). Зауважимо, що метод сенсibiliзації пухлини низькою дозою радіації ми започаткували недавно (менше 2 років тому). Всі хворі цієї групи живі більше 1, але менше 2 років. За ними ведеться нагляд, а також проводиться подальше застосування методу і накопичення досвіду сенсibiliзації пухлини цим перспективним методом. Отже, згідно з отриманими нами даними, при застосуванні РС пухлини (без урахування методу) підвищується однорічне виживання в середньому на 32 %, дворічне — на 23 %.

Як показує наше дослідження, застосування РС пухлини при ПТ хворих на РСОРП значно підвищує ефективність лікування. При цьому рідше виникають променеві реакції та ушкодження, зменшується ступінь їх вираженість, і вони легше піддаються купіруванню медикаментозними засобами. Підвищується повна регресія пухлини, а також одно- та дворічне виживання хворих.

Отже, можемо зробити такі висновки.

Променева терапія хворих на РСОРП із застосуванням радіомодифікації поліпшує безпосередні результати лікування за рахунок збільшення відсотка повної регресії на 19,2 % та дворічного виживання на 23,2 %.

При РС пухлини зменшується частота і ступінь вираженості променевих реакцій та ушкоджень, швидше відбувається реабілітація хворих.

Використання радіомодифікації при радіотерапії дозволяє зменшити величину СОД та поліпшити якість життя хворих.

## Література

1. Івчук В.П., Живецька М.В., Валевахіна Т.М. // УРЖ. — 2003. — Т. XI, вип. 2. — С. 185–186.
2. Івчук В.П., Чеботарьова Т.І., Валевахіна Т.М. та ін. // УРЖ. — 2002. — Т. X, вип. 3. — С. 270–272.
3. Сухіна О.М. Роль і місце променевої терапії в комплексному лікуванні раку яєчників: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 2002. — 37 с.

С.А. Калван, О.В. Ковальський,  
Л.Ф. Калван, Т.В. Конькова,  
П.Я. Одарченко

*Вінницький обласний клінічний онкологічний диспансер,*

*Вінницький Національний медичний університет ім. М.І. Пирогова*

## **Віддалені результати лікування хворих на недрібноклітинний рак легень**

### **Long-term results of treatment for small-cell lung cancer**

За рівнем захворюваності та смертності онкологічні хвороби посідають одне з перших місць у всьому світі [1]. Найпоширенішими в Україні є рак бронхів і легень [2]. Згідно з бюлетенями Національного канцерреєстру України [3–6], частота захворюваності на рак легень (РЛ) в останні роки на 100000 населення становила в країні (у дужках — по Вінницькій області): у 1999 р. — 43,7 (44,6), у 2000 р. — 43,5 (43,5), у 2001 р. — 42,9 (42,7), у 2002 р. — 42,5 (39,6), у 2003 р. — 40,5 (39,5). Наведені дані свідчать про те, що рівень захворюваності на РЛ в Україні, та у Вінницькій області зокрема, має тенденцію до поступового зниження — у 2003 р. порівняно з 1999 р. захворюваність в Україні знизилася на 2,8 ‰, а у Вінницькій області — на 5,1 ‰.

Результати лікування недрібноклітинного РЛ малоефективні через пізню діагностику — 70 % хворих виявляють у III та IV стадіях [5, 6]. Стандартизований показник смертності в Україні й у Вінницькій області від РЛ перевищує світовий стандарт у 1,6 разу [2].

Залежно від стадії недрібноклітинного РЛ застосовують такі методи лікування: хірургічний (ХІР), променевий (ДПТ), поліхемотерапевтичний (ПХТ), комбінований (ДПТ + ПХТ; ХІР + ПХТ; ХІР + ДПТ) та комплексний (ПХТ + ХІР + ДПТ).

Зважаючи на те, що висновки деяких авторів щодо ефективності методів лікування неоднозначні [7, 8, 9], для порівняння ми провели ретроспективний аналіз віддалених результатів використаних нами методів лікування хворих на недрібноклітинний РЛ у ВОКОД з метою оптимізації лікувального процесу.

В основу ретроспективного аналізу були покладені результати проведеного у ВОКОД лікування в 1998–1999 роках 360 первинних хворих віком від 30 до 76 років на недрібноклітинний РЛ. За статтю хворі розподілилися таким чином: 296 чоловіків та 64 жінки.

Діагностика недрібноклітинного РЛ базувалася на комплексі отриманих анамнестичних та клініко-діагностичних даних з морфологічною верифікацією діагнозу.

За стадіями, згідно з класифікацією злоякісних пухлин TNM (5-те видання 1998 р.), пацієнти роз-

Вживаність хворих на недрібноклітинний РЛ I–II ст. залежно від методу лікування ( $M \pm m$ )

Метод лікування	n (%)	Вживання, n (%), років				
		1	2	3	4	5
ДПТ	11 (13,2)	6 (63 ± 16)	4 (36 ± 15)	3 (27 ± 14)	2 (18 ± 12)	1 (9 ± 9)
ПХТ	3 (3,6)	1 (33 ± 33)	1 (33 ± 33)	не вижили	не вижили	не вижили
ХІР	23 (27,7)	15 (65 ± 10)	13 (57 ± 11)	8 (35 ± 10)	7 (30 ± 10)	4 (17 ± 8)
ХІР+ПХТ	5 (6)	4 (80 ± 20)	3 (60 ± 24)	3 (60 ± 24)	2 (40 ± 24)	1 (20 ± 20)
ХІР+ДПТ	31 (37,3)	17 (57 ± 9)	15 (50 ± 9)	13 (43 ± 9)	13 (43 ± 9)	8 (27 ± 8)
ДПТ+ПХТ	8 (9,6)	5 (62 ± 18)	4 (50 ± 19)	3 (38 ± 16)	2 (25 ± 16)	1 (12 ± 12)
ХІР+ПХТ+ДПТ	2 (2,4)	2 (100)	2 (100)	1 (50 ± 50)	1 (50 ± 50)	1 (50 ± 50)

Таблиця 2

Вживаність хворих на недрібноклітинний РЛ III ст. залежно від методу лікування ( $M \pm m$ )

Метод лікування	Кількість хворих, n (%)	Вживання, n (%), років				
		1	2	3	4	5
ДПТ	46 (21,6)	14 (30 ± 17)	11 (24 ± 6)	9 (20 ± 6)	7 (15 ± 5)	4 (9 ± 4)
ПХТ	16 (7,5)	3 (19 ± 10)	3 (19 ± 10)	2 (12 ± 9)	2 (12 ± 9)	1 (6 ± 6)
ХІР	14 (6,5)	4 (29 ± 13)	2 (14 ± 10)	2 (14 ± 10)	не вижили	не вижили
ХІР+ПХТ	18 (8,4)	6 (33 ± 11)	5 (28 ± 11)	4 (22 ± 10)	2 (11 ± 8)	1 (6 ± 6)
ХІР+ДПТ	64 (30)	25 (38 ± 6)	17 (26 ± 5)	15 (23 ± 5)	14 (22 ± 5)	12 (18 ± 5)
ДПТ+ПХТ	12 (5,6)	2 (17 ± 11)	1 (8 ± 8)	1 (8 ± 8)	1 (8 ± 8)	не вижили
ХІР+ПХТ+ДПТ	43 (20,2)	19 (45 ± 8)	16 (38 ± 8)	15 (36 ± 7)	12 (29 ± 7)	7 (17 ± 6)

поділилися так: стадія I–II (T1–2N0–1M0) — 83 (23,05 %); стадія IIIa–IIIb (T3–4N0–3M0) — 213 (59,1 %); стадія IV (T1–4N0–3M1) — 64 (17,77 %) особи.

У структурі гістологічних форм переважав плоскоклітинний РЛ — 67 %; решту випадків склали аденокарциноми — 33 %.

Вибір методу лікування здійснювали індивідуально з урахуванням стадії недрібноклітинного РЛ, гістологічної форми, локалізації процесу, віку хворих та супутніх захворювань. Так, для лікування хворих на РЛ застосовували методи:

хірургічний — прооперовано 90 хворих (25 % від загальної кількості), виконано в тому числі: лобектомій — 27 (30 %); сегментектомій — 19 (21,1 %); пневмоектомій — 21 (23,3 %); плевропультмонектомій — 10 (11,2 %); атипівних резекцій при низьких функціональних резервах — 13 (14,4 %);

самостійний променевий — проліковано 66 хворих (18,3 %);

хемотерапевтичний — 32 хворих (8,8 %); комбінований — ХІР + ДПТ — 97 (26 %); ХІР + ПХТ — 27 (7,5 %); ДПТ + ПХТ — 25 (6,9 %);

комплексний — 23 хворих (6,38 %).

Статичну ДПТ проводили згідно з галузевими уніфікованими стандартами медичних технологій [10].

Лікування одержали 83 хворих з I та II стадіями захворювання (T1–2N0M0; T1–2N1M0). Результати лікування залежно від методу наведені в табл. 1.

Як можна побачити з неї, 5-річна виживаність хворих на недрібноклітинний РЛ I–II стадії при комплексному лікуванні (ХІР + ДПТ + ПХТ) складає 50 %, при оперативному лікуванні в поєднанні з ДПТ — 27 %, при комбінованому (ДПТ + ПХТ) — 12 %, при монотерапії (ДПТ) — 9 %. У випадках, коли проводили тільки ПХТ, хворі жили не більше 2 років. Отримані дані свідчать про те, що найефективнішим методом лікування недрібноклітинного РЛ I–II стадії є комплексний.

З III стадією (T3–4N0–3M0) недрібноклітинного РЛ проліковано 213 хворих. Результати лікування залежно від методу наведені в табл. 2.

Дані свідчать, що 5-річна виживаність хворих на недрібноклітинний РЛ III ст. при комплексному лікуванні (ХІР + ДПТ + ПХТ) складає 17 %; при комбінації ХІР і ДПТ — 18 %; при монотерапії (ПХТ) — 6 %, а лише прооперовані прожили максимум 3 роки. Отже, в даному випадку можна зробити висновок, що комбінований та комплексний методи ефективні в лікуванні хворих на недрібноклітинний РЛ III ст.

У таких пацієнтів із IV ст. (T1–4N0–3M1) (64 особи — 17,7 %) проводилося паліативне та симптоматичне лікування. Дворічного терміну виживання досягли лише 7 осіб (11 ± 4 %).

Таким чином, адекватний вибір тактики лікування хворих на недрібноклітинний РЛ сприяє збільшенню 5-річної виживаності. Ефективність лікування залежить від поширеності ракового процесу.

## Література

1. Поліщук М.Є. // *Промен. діагностика, промен. терапія.* — 2004. — № 3. — С. 90–92.
2. Пилипенко М.І. // *УРЖ.* — 2003. — Т. XI, вип. 2. — С. 136.
3. *Рак в Україні, 1998–2000 рр. Бюлетень Національного канцер-реєстру України.* — К., 2001. — С. 127.
4. *Рак в Україні, 2000–2001 рр. Бюлетень Національного канцер-реєстру України.* — К., 2002. — С. 71.
5. *Рак в Україні, 2001–2002 рр. Бюлетень Національного канцер-реєстру України.* — К., 2003. — №4 — С. 70.
6. *Рак в Україні, 2002–2003 рр. Бюлетень Національного канцер-реєстру України.* — Київ, 2004. — №5. — С. 80.
7. Шалімов С.О., Волченська Г.І., Майданевич Н.М. та ін. *Можливості лікування недрібноклітинного раку легень методами променевої терапії в комплексі з платиноплатиною // Актуальні питання променевої діагностики та лікування онкологічних захворювань: Матер. наук.-практ. конф. — Чернівці, 2004. — С. 206.*
8. Жарков В., Курчин В., Моисеев П. *Комбинированное лечение больных немелкоклеточным раком легкого с послеоперационным облучением // Тез. II съезда онкологов стран СНГ.* — К., 2000. — Тез. 507.
9. Стариков В.І., Трунов Г.В., Старикова А.Б. *Віддалені результати комбінованого лікування дрібноклітинного раку легень // Тези ІХ з'їзду онкологів.* — К., 1995. — С. 240–241.
10. *Тимчасові галузеві уніфіковані стандарти медичних технологій діагностично-лікувального процесу стандартної допомоги дорослому населенню в лікувально-профілактичних закладах України. Злоякісні новоутворення.* — К., 1999. — С. 93–94.

В.В. Квеладзе, А.В. Важенин,  
А.В. Жаров, Т.А. Васильева

Челябинский областной онкологический  
диспансер (Челябинск, Россия)

### Результаты многокомпонентного лечения больных местнораспространенным раком шейки матки

### The results of multicomponent treatment for local uterine cervix cancer

Основным методом лечения местно-распространенного рака шейки матки (МРШМ) является сочетанная лучевая терапия (СЛТ). По данным публикаций последних лет в отношении лечения МРШМ, можно отметить несомненное преимущество химиолучевого лечения (ХЛЛ).

Эффективность применения индукционной полихимиотерапии (ПХТ) оценена у 88 больных, получивших комплексное лечение. Они составили первую исследуемую группу. В состав этой же группы вошли 30 пациенток, которым выполнено оперативное

вмешательство в объеме операции Вертгейма и экстирпации матки с придатками с двусторонней лимфаденэктомией (ЭМСП+ л/э). Вторая группа — это 100 больных, получивших СЛТ. В нашем исследовании все пациентки имели МРШМ IIIa и IIIb стадии (T3N0M0 T3N1M0) и закончили лечение по радикальной программе.

В качестве индукционной ПХТ при плоскоклеточном раке мы использовали ломустин — 120 мг, 5-фторурацил — 5 г, цисплатин — 100 мг. При железистом раке использовали схему: циклофосфан — 800 мг, адриомидин — 60 мг, цисплатин — 100 мг. В начале лечения было проведено от 1 до 4 курсов ПХТ, в зависимости от эффекта. Далее 58 пациенток получили СЛТ, а 30 — выполнено оперативное вмешательство + дистанционная гамма-терапия. Данные объективных и субъективных исследований определили степень резорбции опухоли. Лечебный эффект оценивали после каждого курса ПХТ. В нашем исследовании наилучший эффект отмечен после проведения 2 курсов ПХТ. Третьи и четвертые курсы ПХТ не улучшали результатов (эффект только у 6 больных). В некоторых случаях имел место отсроченный эффект, который проявлялся после проведения 2 курсов лекарственной терапии. Поэтому впоследствии мы выполняли стандартные 2 курса индукционной ПХТ и начинали лучевую терапию. После проведения индукционной ПХТ у 75 % больных отмечена полная и частичная степень резорбции. Результаты 5-летней выживаемости оказались достаточно высокими (66 %) по сравнению с контрольной группой (40 %) (см. таблицу). При статистической обработке были обнаружены достоверные различия ( $p < 0,05$ ).

В оперативном этапе лечения 19 больным выполнена операция Вертгейма, а 11 — операция в объеме ЭМСП + л/э. Однолетняя выживаемость в этой подгруппе составила 100 %. Пятилетняя выживаемость после операции Вертгейма — 79 % ( $79,0 \pm 9,6$ ), а после ЭМСП + л/э — 36,4 % ( $36,4 \pm 15,2$ ). Степень лечебного патоморфоза опухоли оценена на основании гистологического исследования операционных препаратов; морфологические изменения (2–4-я степень резорбции) отмечены у 66,7 % больных.

Проведенное исследование указывает, что злокачественные опухоли шейки матки являются более химиочувствительными перед проведением лучевой терапии. Уменьшая объем первичной мишени, ПХТ позволяет улучшить условия проведения последую-

Общая выживаемость больных МРШМ

Группа	Многокомпонентное лечение в условиях индукционной ПХТ, абс. (M ± m)	Традиционная сочетанная лучевая терапия, абс. (M ± m)
1 год	81 (92,0 ± 2,9) Д	79 (79,0 ± 4,0) Д
3 года	60 (68,0 ± 5,0) Д	51 (51,0 ± 5,0) Д
5 лет	58 (66,0 ± 5,0) Д	40 (40,0 ± 4,9) Д

щого етапа лікування. При локалізації процесу рака шийки матки можливо проведення оперативного етапу лікування в об'ємі операції Вертгейма, но основним методом лікування при МРШМ остається лучева терапія з індукційною ПХТ.

О.В. Ковтуненко, В.В. Березнюк,  
С.М. Тимчук, М.І. Хворостенко

*Дніпропетровська державна медична академія,  
Дніпропетровська обласна клінічна лікарня  
і.м. І.І. Мечникова*

### **Оптимізація комплексного лікування хворих на рак гортані**

### **Optimizing multimodality treatment for laryngeal cancer**

Діагностика і лікування злоякісних пухлин верхніх дихальних шляхів, і особливо раку гортані (РГ), залишається однією з найскладніших проблем сучасної ЛОР-онкології. На це дуже розповсюджене захворювання припадає до 8 % загальної онкологічної патології і частота її продовжує збільшуватися. Рак гортані утримує першість серед злоякісних пухлин верхніх дихальних шляхів, що становить 65–70 %. Найчастіше зустрічається в чоловіків віком 45–65 років. Захворюваність на РГ, незважаючи на проведені наукові пошуки, має тенденцію до зростання частоти [1–3]. Таким чином, необхідні нові ефективні методи діагностики і лікування злоякісних новоутворів. Це вимагає вивчення факторів, що визначають перебіг і прогноз захворювання [3, 4].

Основна маса хворих потрапляє в клініку на заданих стадіях РГ (III та IV стадії у 65 % хворих), коли необхідне комплексне лікування в повному обсязі, але індивідуальне застосування та послідовність радикальних методів не визначені й дотепер. Несприятливими факторами, що впливають на виживаність хворих на РГ, є регіонарне метастазування, частота якого, за даними авторів, коливається від 25 до 80 %, та місцеві рецидиви — від 10 до 53 %. Летальність до 1 року серед хворих даного контингенту складає понад 45 %, а результати лікування вважаються незадовільними [5–7].

У наукових працях останніх років описані клінічні, морфологічні та імунологічні особливості РГ, які впливають на ефективність лікування і прогноз захворювання, але недостатньо визначені їх інформативність і взаємозв'язок для планування індивідуального лікування. Не розв'язані питання прогнозування рецидиву пухлини й регіонарних метастазів, а також можливості використання цієї інформації для активних профілактичних заходів у прогностично несприятливій групі хворих на РГ [7, 9, 10].

Насамперед таких пацієнтів лікують хірургічним методом, але для підвищення його ефективності розробляються нові схеми і методи неoad'ювантного лікування. Підвищується актуальність розробок регіонар-

них методів хемотерапії (ХТ), а саме внутріартеріальної селективної поліхемотерапії (ПХТ), оскільки дослідження останніх років показали її переваги перед системною ХТ завдяки підвищенню концентрації хемопрепаратів у пухлині і зниженню у прилеглих здорових тканинах. Ці фактори є оптимальною умовою для регресу злоякісного новоутвору [8, 10–14].

Метою роботи є підвищення ефективності комплексного лікування на основі клініко-морфологічного вивчення можливості проведення радикального лікування хворих з поширеним РГ шляхом застосування сучасних його методів.

Ми провели аналіз різних варіантів комплексного лікування та спостереження хворих на РГ.

При дослідженні захворювання, крім гістологічної форми й ступеня диференціації пухлини, великого значення набуває визначення так званих «прогностичних маркерів», особливо гена пухлинної супресії p53.

Цей ген кодує регуляторний білок, що бере участь у контролюванні клітинного циклу, активації апоптозу, регуляції реплікації й репарації ДНК, а також генної транскрипції. Як один із основних «контролерів» цілісності генетичної інформації ген p53 стимулюється при будь-яких ушкодженнях генома. При його активації відбувається блокада клітинного розподілу, порушення генної транскрипції й запуск процесів репарації ДНК. Якщо повне відновлення ДНК неможливе, відбувається активація інших доменів гена p53, що запускають знищення ушкодженої клітини за механізмом апоптозу [4, 10].

Ми для визначення p53-статусу в пухлинах гортані використовували авідин-біотиновий імуногістохімічний метод з нанесенням первинних антитіл DO-7 (DAKO) і систему візуалізації LSAB-2 фірми DAKO. Як відомо, мутація гена p53 веде до надекспресії, що імуногістохімічно виявляється як ядерна позитивність за допомогою анти-p53 антитіл, хоч p53 «дикий» тип, присутній у всіх клітинних типах, перебуваючи у нормальних клітинах на «граничному» рівні, не може бути виявлений імуногістохімічно. Враховували тільки інтенсивність ядерного забарвлення клітин за градацією: 0 — повна відсутність; 1<sup>+</sup> — слабке; 2<sup>+</sup> — помірне; 3<sup>+</sup> — сильне. При забарвленні менше 5 % ядер, незалежно від інтенсивності, пухлина вважалася p53-негативною, а p53-позитивною при: а) при забарвленні понад 50 % ядер, незалежно від інтенсивності, б) інтенсивному забарвленні (3<sup>+</sup>) понад 5 % ядер, в) помірному забарвленні 10–50 % їх.

При дослідженні 75 випадків плоскоклітинного РГ гіперекспресія гена p53 спостерігалася в 42 (56, 0 %) випадках, з них у високодиференційованих зроговілих раках в 20 (47, 6 %) випадках із 42, у помірнодиференційованих — 13 (56, 5 %) з 23, у низкодиференційованих у 10 (100 %) випадках з 10. Кількість клітин пухлини, що відреагували на маркер p53, становила 3–90 %, а p53-позитивних клітин була вище в групі плоскоклітинних раків із наявними метастазами в лімфатичні вузли — 26 (57, 8 %)

з 45, ніж серед пухлин без метастазів — 14 (46,7 %) з 30.

Ми провели лікування 35 хворих на поширений РГ з наявністю регіонарного метастазування (Т3—4N1—3M0), з них 11 (31,4 %) (Т4N3M0) мали неоперабельну форму раку, їм на першому етапі проводили курс неоад'ювантної внутріартеріальної селективної ПХТ. Лікування починали з трансфеморальної (за методом Сельдингера), високоселективної катетеризації верхньої гортанної артерії (гілка зовнішньої сонної артерії другого порядку) під контролем ангиографічного комплексу Philips Integris V3000 (рис. 1).



Рис. 1. Комп'ютерноангіографічна ангиограма. Катетеризація верхньої гортанної артерії, візуалізація судинної мережі пухлини

Внутріартеріальну ПХТ проводили за схемою РВМФ (курсів дози: цисплатин 70 мг/м<sup>2</sup>, метотрексат 50 мг/м<sup>2</sup>, блеоцин 20 мг/м<sup>2</sup>, фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup>), із застосуванням регіонарної гіперглікемії (5 %-вий розчин глюкози) у режимі тривалого фракціонування, протягом 5 днів.

Відповіді пухлини і регіонарних метастазів на проведену ПХТ оцінювали на 14-й день після закінчення курсу. Позитивний клінічний результат лікування з боку пухлини спостерігали у 25 (71,4 %) хворих (регрес > 50 %), у 10 (28,6 %) відзначено частковий ефект або стабілізацію пухлини. При оцінці відповіді регіонарних метастатичних лімфатичних вузлів позитивний клінічний результат спостерігали у 32 (91,4 %) хворих. Повного регресу чи прогресування пухлини або метастазів не спостерігали. Після проведення курсу ПХТ виконання оперативного лікування стало можливим у всіх пацієнтів. Показник летальності до 1 року склав 9,4 %.

При дослідженні стану гена p53 у групі хворих на РГ, які отримували ПХТ за схемою РВМФ, виявлена виражена пряма кореляція між надекспресією гена p53 і відповіддю (чутливістю) пухлини на проведену лікування. У 25 хворих з позитивним клінічним результатом неоад'ювантної ПХТ регрес пухлини > 50 %, гіперекспресія гена p53 спостерігалася в 25 (100 %) випадках. У групі з 10 пацієнтів, в яких клінічно відзначався частковий ефект або стабілізація пухлинного процесу після курсу ПХТ, пухлина була p53-негативною у всіх дослідженнях. Гіперекспресія p53 у РГ поєднувалася з вираженим інвазивним зростанням пухлини, низьким ступенем ди-

ференціації, раннім метастазуванням, що підтверджує його прогностичне значення як маркера несприятливого перебігу пухлинного процесу. Багатофакторний аналіз показав, що стан гена p53 є незалежним прогностичним фактором відповіді пухлини на хемотерапію.

Після курсу ПХТ (через 14—18 діб) хворим проводили радикальне хірургічне лікування — тотальну чи розширену ларингектомію та радикальне видалення лімфатичних вузлів ший.

Одним з найперспективніших методів регіонарної ХТ є хемоемболізація; при цьому протипухлинний препарат, розчинений у гідрофобному носії, вводиться в артеріальне русло гортані. Цим досягається цілеспрямований вплив цитостатика на пухлину, тому що хемопрепарат селективно накопичується в пухлинній тканині.

Нами проведено комбіноване лікування 48 хворих на поширений РГ із застосуванням неоад'ювантної хемоемболізації пухлини гортані та радикального оперативного лікування. Хемоемболізацію проводили за допомогою комп'ютерноангіографічної ангиографії з контрастуванням. Використовували водорозчинні медичні полімери (рис. 2).



Рис. 2. Комп'ютерноангіографічна ангиограма. Хемоемболізація пухлини гортані

У післяопераційному періоді в 180 хворих на РГ III—IV стадій, яким виконували різні оперативні втручання в комплексному та комбінованому лікуванні, неоад'ювантно застосовували ПТ (54 хворих), внутріартеріальну ПХТ (35), хемоемболізацію (48) та операцію на першому етапі лікування (43).

При спостереженні за хворими ми зустрічали такі ускладнення: запальні — 10 (5,5 %), гнійні — 4 (2,2 %), гнійно-некротичні — 16 (8,9 %), ерозивні кровотечі — 2 (1,1 %), всього — 32 (17,7 %) випадків.

Перебіг раннього післяопераційного періоду у хворих, що одержували передопераційну ПТ, має істотні розбіжності, насамперед у темпах і характері загоєння післяопераційних ран. Клінічно це виявляється таким чином. У хворих, які в передопераційному періоді не одержували ПТ, первинне загоєння шкірної рани

відбувається на 7–9-й день після операції, і при цьому гнійно-некротичні процеси в підшкірній жировій клітковині, м'язових і опірних хрящових тканинах практично відсутні, а при здійсненні передопераційного опромінення в дозі, що дорівнює 40–45 Гр, процес післяопераційного загоювання рани частіше має ускладнений перебіг.

У хворих, що одержували неоад'ювантну внутріартеріальну селективну ПХТ, перебіг цього періоду не мав істотних розбіжностей у темпах і характері загоювання післяопераційних ран. Проведення неоад'ювантної внутріартеріальної селективної ПХТ не впливає на загоєння рани і функціональні результати оперативних втручань.

Проведення передопераційного курсу ПТ як на пухлинний осередок, так і на зону трансплантату при виконанні реконструктивних операцій на гортані знижує функціональні результати оперативних втручань.

Отже, місцевими ускладненнями післяопераційного періоду після реконструктивних втручань при поширених формах РГ є насамперед запальні, гнійні, гнійно-некротичні і нейротрофічні процеси.

Наведені дані про особливості післяопераційного періоду дозволяють зробити висновок, що його перебіг залежить від багатьох обставин, але насамперед від застосованої неоад'ювантної терапії.

Аналіз результатів лікування хворих на поширений РГ підтверджує, що спосіб внутріартеріальної селективної ПХТ та хемоемболізації дозволяє значно підвищити ефективність комплексного лікування хворих та зумовлює необхідність подальшої розробки й вивчення складної проблеми лікування хворих на поширений РГ.

## Література

1. Абызов Р.А., Мечев Д.С., Самойленко С.С. // Журн. ушн., носов. и горлов. болезней. — 1996. — № 5. — С. 61–71.
2. Заболотний Д.І. // Там же. — 1997. — № 6. — С. 1–19.
3. Мингалев Н.В. Клинические и иммуно-морфологические особенности рака гортани в диагностике, прогнозировании течения заболевания и выборе метода лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Новокузнецк, 1998. — 254 с.
4. Дармаков В.В. Клиническая реабилитация больных на этапах хирургического и комбинированного лечения рака гортани: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1999. — 304 с.
5. Паламарчук В.В. // Журн. ушн., носов. и горлов. болезней. — 1996. — № 4. — С. 5–9.
6. Погосов В.С., Антонив В.Ф. // Вестн. оториноларингол. — 1988. — № 1. — С. 3–7.
7. Dimery I.W., Hong W.K. // J. Nat. Cancer Inst. — 1993. — Vol. 85, № 2. — P. 95–111.
8. Лукач Э.М. // Журн. ушн., носов. и горлов. болезней. — 1991. — № 4 — С. 70–76.
9. Дударев А.Л. Характеристика клинических прогностических факторов при плоскоклеточному раку головы та шії. — Львів, 1991. — 75 с.
10. Кулаги Р.Н. Дифференцировка и пролиферация клеток рака гортани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 2000. — 132 с.
11. Битюцкий П.Г., Трофимов Е.И. // Мед. консультация. — 1996. — № 1. — С. 17–23.
12. Образцов И.Г. // Журн. вушн. носов. та горлов. хвороб. — 2000. — № 1. — С. 51–54.

13. Kerber C.W., Wong W.H., Howel S.B. et al. // AJNR Am. J. Neuroradiol. — 1998. Vol. 19 — P. 935–941.
14. Bridham B.A. // Proc. ASCO. — 1998. — Abstr. — P. 1518.
15. Гуртовая И.Б. Клиническая оценка химиоэмболізації у больных злокачественными новообразованиями // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999. — 87 с.
16. Cvitkovic E., Papadimitrakopoulou V., Azli N., Bensmaine A. Current concepts in chemotherapy of head and neck cancer // European School of Oncology. — Moscow, 1993. — P. 270.
17. Mainpang T., Mainpang M., Geater A. // J. Surg. Oncol. — 1995. — Vol. 59, № 2. — P. 80–85.

О.Г. Корчинський, С.Я. Волощук,  
В.Я. Волощук, Е.Я. Пшук

Вінницький обласний клінічний онкологічний диспансер

## Ефективність методів лікування медулобластом у дітей

### Efficacy of treatment for medulloblastoma in children

Метою роботи було вивчення ефективності комбінованого та комплексного лікування медулобластом (МБ) у дітей.

Проаналізовані історії хвороби 17 дітей з МБ (11 хлопчиків і 6 дівчаток віком 3–14 років). Оперативне лікування (ОЛ) виконано в Інституті нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України. Хемотерапію (ХТ) отримали 10 пацієнтів (ломустин, вінкристин у загальноприйнятих дозах). Променеву терапію (ПТ) усім хворим здійснювали в радіологічному відділенні ВОКОД на гамма-терапевтичних апаратах АГАТ-Р, АГАТ-С за методикою краніо-спінального опромінювання (головний мозок опромінювали РОД 1,6 Гр, СОД 35 Гр; додатково задню черепну ямку опромінювали РОД 2 Гр, СОД 20 Гр, усього на первинний осередок СОД досягла 55 Гр; спіральний канал опромінювали РОД 1,6 Гр, СОД 35 Гр).

Серед 7 хворих, які отримали комбіноване лікування (ОЛ + ПТ), 4 померли протягом 2,5 років від початку лікування, а 3 пацієнтів живі й спостерігаються протягом 4 років. Із 10 хворих, які отримали комплексне лікування (ОЛ + ХТ + ПТ) 4 померли протягом 3 років після початку лікування, а 6 хворих живі й спостерігаються протягом 4 років. Отримані дані свідчать про наявність тенденції дещо вищої ефективності комплексної терапії (ОЛ + ХТ + ПТ) медулобластом у дітей у порівнянні із ефективністю комбінованого методу (ОЛ + ПТ) лікування.

Таким чином, можна зробити висновок, що дана проблема вимагає подальших рандомізованих досліджень для отримання остаточних результатів.

О.А. Кравец, В.Н. Богатырев

Онкологический научный центр  
им. Н.Н. Блохина РАМН  
(Москва, Россия)

**Метод проточной  
ДНК-цитофлуорометрии  
в прогнозировании клинического  
течения рака шейки матки  
на фоне лучевой терапии**  
**Flow cytofluorometry in prognosis  
of clinical course of cervical cancer  
against a background of radiation therapy**

В России в последние годы отмечается тенденция к снижению заболеваемости (7,1%) раком шейки матки (РШМ), однако, несмотря на достигнутые успехи в диагностике этой патологии, в настоящее время значительное количество женщин обращаются за медицинской помощью уже с распространенной формой заболевания. В последние годы отмечено значительное увеличение частоты выявления различных форм РШМ у женщин молодого возраста (до 40 лет). Так, в группе больных в возрасте 15–24 года заболеваемость РШМ увеличилась в 4 раза, в возрасте 25–34 года — в 2,5 раза.

В связи с этим представляет научный интерес возможность прогнозирования течения местнораспространенного РШМ на фоне проводимой сочетанной лучевой терапии (ЛТ) с помощью изучения ДНК (анеуплоидии) в ядрах опухолевых клеток и их пролиферативной активности в сопоставлении с другими клинико-морфологическими признаками.

Использование метода проточной лазерной ДНК-цитофлуорометрии позволяет проводить исследование по изучению содержания ядерной ДНК в клетках РШМ, определить ploидность опухоли, степень анеуплоидии, а также индекс пролиферативной активности, т.е. показатели, которые наиболее точно определяют течение и исход настоящего заболевания. В мировой медицинской литературе последних лет содержатся различные сведения по информативности ДНК-ploидности опухолевых клеток при различных новообразованиях, в частности и при РШМ.

Целью данного исследования явилось изучение количественных показателей клеток местнораспространенного РШМ на фоне ЛТ (ploидность, распределение их по фазам клеточного цикла), анализ взаимосвязи данных показателей с клиническими факторами прогноза.

Исследование включало 53 больных местнораспространенным РШМ T2ab–3bN0–1M0–1 (II–IV стадии), которым проводился курс сочетанной лучевой терапии (СЛТ) в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Среди них II стадия (T2abN0M0) РШМ выявлена у 13 больных; III стадия (T3bN0–1M0) — у 29; IV стадия (T3bN0–1M1) — у 11. Таким образом, наш материал в основном представлен тяжелым контингентом больных с местнораспространен-

ным опухолевым процессом в малом тазе и поражением регионарных лимфатических узлов.

Возраст пациенток колебался от 30 до 74 лет. У 49 (92,4%) больных верифицирован плоскоклеточный рак, из них у 13 (24,5%) выявлен низко- и умереннодифференцированный плоскоклеточный рак; у 1 (1,8%) — железисто-плоскоклеточный рак; у 3 (5,6%) — аденокарцинома.

Всем больным проводился курс СЛТ, включая внутриволостной метод облучения с использованием  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{137}\text{Cs}$  или  $^{192}\text{Ir}$ . На 1-м этапе проводилась дистанционная гамма- или фотонотерапия малого таза до СОД 30 Гр. На 2-м этапе проводилась внутриволостная гамма-терапия с использованием различных источников гамма-излучения:  $^{60}\text{Co}$  (10 Гр/4 фр/40 Гр);  $^{137}\text{Cs}$  (10–12 Гр/4–5 фр/40–50 Гр);  $^{192}\text{Ir}$  (7,5 Гр/4 фр/30 Гр). В дни, свободные от внутриволостной ЛТ, проводилась дистанционная лучевая терапия параметральной клетчатки и зон регионарного метастазирования до СОД 20–26 Гр. Биопсийный материал шейки матки изучался на проточном анализаторе EPICS-XL, Coulter (USA) на данной группе пациентов. Анализы проводились до курса лечения, после 1-го этапа ЛТ и после окончания всего курса лечения.

Методом проточной цитометрии определяли степень ploидности клеток опухоли шейки матки с одновременной оценкой их пропорции в различных фазах ( $G_{1/0}$ , S,  $G_2 + M$ ) клеточного цикла, а также индекс пролиферации с помощью специальной программы Phonex Flow Systems (США).

Из всей исследуемой группы у 14 (26,4%) больных местнораспространенным РШМ выявлены диплоидные опухоли (иДНК=1,0). Причем у 2 (14%) диагностирована II стадия заболевания, у 10 (71%) — III и у 2 (14%) — IV. Среди них верифицирован плоскоклеточный ороговевающий и неороговевающий рак у 5 (35%) больных; плоскоклеточный умереннодифференцированный и низкодифференцированный — у 6 (42,8%); железисто-плоскоклеточный — у 1 (7,1%) и плоскоклеточный рак без степени дифференцировки — у 2 (14,2%).

У 35 (66%) пациентов опухоли оказались анеуплоидными. У 11 (31%) выявлена II стадия РШМ, у 15 (42%) — III, у 9 (25%) — IV.

Среди них оказался плоскоклеточный ороговевающий и неороговевающий рак у 10 (28,5%) больных; плоскоклеточный умереннодифференцированный и низкодифференцированный — у 8 (22,5%); аденокарцинома — у 3 (8,5%); плоскоклеточный рак без степени дифференцировки — у 14 (40%) больных.

У 4 (7,5%) встретились многоклоновые опухоли; у 3 (7,5%) — III стадия, 1 (25%) — IV.

Следует отметить отсутствие корреляции стадии заболевания и гистологической структуры опухоли в зависимости от ploидности опухоли.

При анализе распределения клеток по фазам клеточного цикла в зависимости от ploидности опухоли были получены следующие данные.

При анализе данных группы больных с диплоидными опухолями ( $n = 14$ ) на фоне проведения ЛТ в большинстве случаев прослеживалось снижение уровня пролиферативной активности новообразований на протяжении курса ЛТ (т.е. снижение показателей в S-фазе и G2 + M фазе, ИП), что, по предварительным данным, свидетельствует об эффективности проводимой терапии и чувствительности к ней клеток опухоли. Это подтверждается и общей трехлетней выживаемостью больных данной группы (91,7 %).

Из этой группы 7 (50 %) больных живы без признаков прогрессирования заболевания от 1 года до 3 лет.

В группе анеуплоидных опухолей ( $n = 35$ ) общая трехлетняя выживаемость составила 56,1 %.

При распределении больных РШМ в зависимости от показателей иДНК выявлено, что у 16 больных иДНК составил менее 1,0, т.е. наблюдалась анеуплоидия с потерей хромосом. У 19 иДНК был 1,1–1,8, т.е. отмечена анеуплоидия в пределах митотического цикла.

У 19 больных из 35 (54,2 %) опухоли содержали более 50 % анеуплоидных клеток. Из них у 13 (37,1 %) выявлено содержание анеуплоидных клеток более 70 %, что говорит о гетерогенности клеточного состава опухоли.

Следует отметить, что до начала лечения у всех больных ИП колебался от 4 до 46 % (средний показатель составил 13,5 %); показатель S-фазы — от 2 до 20 % (6,6 %).

Далее за изменениями показателей клеточного цикла наблюдали на фоне проводимого радикального курса ЛТ.

При анализе группы ( $n = 23$ ) анеуплоидных опухолей с ИП < 15 % и S < 7 % на фоне курса ЛТ отмечена тенденция динамического уменьшения этих показателей по сравнению с исходными, что являлось благоприятным фактором течения заболевания. При этом можно отметить замещение анеуплоидного компонента диплоидным к концу курса лечения. В этой группе у 9 (39,1 %) больных выявлено прогрессирование заболевания в сроки от 3 мес. до 1,4 г. (в среднем через 9,8 мес.). У этих больных отмечено увеличение показателей ИП и S-фазы в 1,5–2 раза по сравнению с исходными значениями.

В группе анеуплоидных опухолей ( $n = 7$ ) при ИП 15–20 % и S-фазе 7–14 % при сходных тенденциях изменения этих показателей выявлено у 5 (71,4 %) больных прогрессирование в сроки от 2 мес. до 1,2 г. (в среднем через 8 мес.).

В группе анеуплоидных опухолей ( $n = 5$ ) при ИП > 20 % определено прогрессирование заболевания у 3 (60 %) больных в сроки 3–11 мес. (в среднем через 6,6 мес.).

Таким образом, по нашим предварительным данным, несмотря на небольшой клинический материал, выявлено преимущественное преобладание анеуплоидных опухолей местнораспространенного РШМ по сравнению с диплоидными, независимо от стадии рас-

пространения и гистологической структуры опухоли, что указывает на неблагоприятный прогноз течения данного заболевания.

Показано, что ДНК-диплоидные опухоли прогностически более благоприятны по сравнению с ДНК-анеуплоидными опухолями.

При анализе отдельных факторов клеточного цикла выявлено неблагоприятное течение заболевания при увеличении показателей ИП и S-фазы на фоне проведения курса ЛТ.

В заключение следует отметить, что полученные нами предварительные результаты исследования биопсийного материала местнораспространенного РШМ в динамике на фоне ЛТ с помощью метода лазерной ДНК-цитофлуорометрии выявили прогностическую значимость плоидности опухолевых клеток. Динамические изменения показателей индекса пролиферации и S-фазы на фоне ЛТ позволяют, учитывая распространенность заболевания и гистологическую структуру опухоли, предполагать возможный исход заболевания, а также определять назначение химиотерапии в дополнение к лучевому воздействию в плане комплексного лечения такой группы больных.

С.Ю. Кравчук, Р.В. Сенютович,  
В.Д. Бабін, І.І. Шушко, Л.І. Пахолко

*Буковинський державний медичний  
університет (Чернівці),*

*Чернівецький обласний онкологічний диспансер*

### **Пухлини легень і середостіння: монотерапія циклофосфаном перед променевою терапією Tumors of lungs and mediastinum: monotherapy with cyclophosphane before radiation therapy**

Поліхемотерапія в різноманітних схемах — дієвий паліативний засіб при неоперабельних раках легень, лімфобластомах і лімфогранулематозі середостіння.

На жаль, багато хворих із такою патологією надходять до клінік у настільки за давненому стані, що хемотерапевти відмовляються від будь-якої терапії. Зазвичай це хворі з вираженим синдромом стиснення середостіння, порушенням серцевого ритму, серцево-судинною і поліорганною недостатністю, зокрема печінковою. Такі пацієнти складають приблизно 10 % від усіх, що надходять до хірургічних відділень із грудною онкопатологією. З 27 обстежених нами хворих на рак легень (РЛ), лімфосаркому та лімфогранулематоз середостіння IV стадії у 14 була лейкопенія I, у 2 — III стадії. В 11 хворих відзначалося зниження рівня еритроцитів і гемоглобіну (у 7 рівні еритроцитів були нижче  $1,5 \times 10^{12}$ , гемоглобіну — 40 г/л), що відбиває глибину гіпоксичного (і, можливо, метастатичного) ураження кісткового мозку.

Всім пацієнтам після короткотермінової кардіальної терапії як метод терапії порятунку (salvage) застосо-

вано циклофосфан. Препарат вводили внутрім'язово щодня у дозі 200 мг на фоні потужної антиоксидантної терапії мегадозами вітаміну А (300000 одиниць щодня per os), мелатоніну (3 мг 3 рази на день). Використані мікроелементні композиції (селен по 50 мкг, цинк — 20 мг, мідь — 5 мг за добу).

Терапію вдалося провести 22 хворим, сумарною дозою циклофосфану 4–5 г. У 5 пацієнтів після початку введення цитостатиків погіршення стану прогресувало — вони виписані додому.

У всіх 22 пацієнтів отримано позитивний ефект: зменшилися задишка і явища серцево-судинної недостатності. Рентгенологічно пухлини грудної порожнини також зменшувалися в розмірах.

У 7 хворих з пухлинами середостіння, що вірогідно походили з лімфатичних вузлів, згодом вдалося виконати біопсію і перейти на повні курси хемопроменевого лікування. У 15 хворих на РЛ після монохемотерапії циклофосфаном виконане опромінювання пухлини. Цікаво, що наявність вихідної нейтро- і еритропенії не перешкождала проведенню монотерапії циклофосфаном.

Отже, використання індукційного курсу циклофосфану у критичних ситуаціях при за давнених пухлинах легень і середостіння цілком виправдане і дозволяє поліпшити стан хворих і в подальшому застосувати променеву терапію.

С.Ю. Кравчук, Р.В. Сенютович,  
О.Й. Демет'єв, Л.І. Пахолко, В.П. Унгурян  
*Буковинський державний медичний  
університет,*

*Чернівецький обласний онкологічний диспансер*

### **Хемопроменева терапія раку прямої кишки з використанням антиоксидантних комплексів з мелатоніном: ближні результати**

### **Chemoradiation therapy for rectal cancer with antioxidant complexes with melatonin: immediate results**

Завданням нашого дослідження було знайти шляхи зменшення токсичних наслідків та підвищення ефективності хемопроменевої терапії (ХПТ) в комплексному лікуванні раку прямої кишки (РПК) шляхом призначення антиоксидантних комплексів з мелатоніном.

Проаналізовано результати лікування 67 хворих на РПК, пролікованих у Чернівецькому ООД з 2000 до 2004 року (контрольна група), і 39, які отримували ХПТ у поєднанні з мелатоніном і антиоксидантними комплексами.

Дистанційну гамма-терапію на I етапі в умовно-оперованих хворих проводили на апараті АГАТ-Р1 утричі на тиждень двома зустрічними полями розміром 14 × 16 см, РОД 3 Гр (90 %-ва ізо доза), 10 фракцій. Внутріпорожнинне гамма-опромінювання

здійснювали на апараті АГАТ-В двічі на тиждень з використанням 5 джерел. Разова доза на відстані 1,3 см (200 %-ва ізо доза) — 6 Гр, 5 фракцій. При неможливості проведення операції або відмові від оперативного лікування проводили II етап поєднаної променевої терапії (ПТ), підводячи до пухлини ще 5 фракцій від дистанційного та 5 фракцій від внутріпорожнинного компонента зазначеними вище дозами.

Водночас із ПТ хворі отримували мелатонін по 3 мг 3 рази на добу, алопуринол по 100 мг 2 рази на добу, метилурацил по 500 мг 4 рази на добу, аевіт по 2–3 капсули на добу (або три-ві плюс по 1 таблетці 2 рази на добу) і 5-фторурацил по 250 мг в/в за 45–60 хв до сеансу опромінювання. Для зменшення місцевих променевих реакцій і запобігання променевим ушкодженням — метилурацилові свічки — по одній 3–4 рази на добу, мікроклізма з облепиховою олією, 5–10 %-вим розчином димексиду.

За даною методикою проліковані 39 хворих на РПК, які перебували у стаціонарному відділенні Чернівецького ООД з 2000 по 2004 рік. За ступенем поширеності пухлинного процесу це були пацієнти з T2–4N0–2M0–1. Всі вони задовільно переносили лікування, що дозволило закінчити повний курс ХПТ. Аналіз попередніх результатів досліджень вказує на ефективність застосування запропонованих лікарських засобів. Про це свідчить також оцінка якості життя хворих: зменшення променевих реакцій — ректитів та циститів, які ми спостерігали у 7,7 % випадків, токсичності від проведення ХПТ, а також поліпшення показників загального аналізу крові (стабілізація показників крові за рахунок підвищення абсолютної кількості лейкоцитів, зменшення відносної кількості еозинофілів, збільшення відносної кількості нейтрофілів, моноцитів і лімфоцитів) та даних біохемічних досліджень (нормалізація рівня одного з індикаторів цитолізу гепатоцитів — прямого білірубіну, нормалізація активності АлАТ та АсАТ), порівняно з контрольною групою.

Повної регресії пухлини досягнуто в 3 хворих (7,7 %), у яких при огляді через 12–18 місяців рецидиву захворювання не виявлено. Часткова регресія, коли пухлина і метастази зменшувалися більш ніж на 50 %, досягнута у 10 хворих (25,6 %), у 21 (53,8 %) пацієнта первинний осередок і регіонарні метастази зменшились на 20–45 %. Прогресування захворювання відзначено у 5 осіб (12,9 %).

Отже, застосування антиоксидантних комплексів з мелатоніном приводить до зменшення токсичності ХПТ, стабілізації показників крові, зменшення проявів ранніх променевих реакцій — циститів та ректитів, сприяє підсиленню регресії пухлини, поліпшує суб'єктивне перенесення хворими курсу лікування.

М.А. Кропотов, В.З. Доброхотова,  
И.С. Романов, В.А. Соболевский,  
Д.Б. Удинцов

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН  
(Москва, Россия)

## **Рак слизистой оболочки щеки: особенности клинического течения и пластического замещения дефекта Buccal mucosa cancer: clinical course and plastic restoration of the defect**

Среди новообразований слизистой оболочки полости рта рак слизистой оболочки щеки (РСЩ) занимает 2-е место (36 %) после рака языка. Мужчины болеют в 6 раз чаще женщин, чаще заболевают лица старших возрастных групп, до 65 % пациентов поступают на лечение с местнораспространенным опухолевым процессом [1]. Опухоль данной локализации (в основном плоскоклеточный ороговевающий рак) характеризуется агрессивным клиническим течением с частым рецидивированием и регионарным метастазированием [2]. Byers R.M. [3] отмечает, что у пациентов молодого возраста (до 35 лет) опухоль отличается выраженным анапластическим гистологическим строением с более агрессивным биологическим поведением и худшим прогнозом.

Наряду с множеством этиологических факторов развития РСЩ (иммунодефицит, генетическая предрасположенность, особенности питания, вирусы), основным, независимо от возраста, является табакокурение [1]. Злоупотребление алкоголем увеличивает риск злокачественной трансформации клеток слизистой оболочки щеки.

Применение только лучевой терапии (ЛТ) в лечении этой патологии сопровождается высокой частотой рецидивов первичной опухоли. По данным Chermal D. et al. [2] при проведении ЛТ частота рецидивирования выше в 2,5 раза, по сравнению с результатами лечения в группах больных, которым проводилось хирургическое или комбинированное лечение. Chaundhary A.J. et al. [4] сообщает, что при лечении местнораспространенного РСЩ ЛТ позволяет достичь 5-летней безрецидивной выживаемости только у 5 % больных, а при комбинированном лечении этот показатель составляет 33 %. Nair M.K. et al. [5] предпочитают проводить ЛТ для данной группы пациентов, а оперативное вмешательство (преимущественно комбинированное) остается в резерве для больных с остаточной опухолью и при рецидиве. Выживаемость в данном случае зависела от стадии опухолевого процесса — 63 % при II стадии и 15 % для IV стадии.

По мнению большинства авторов, операция является обязательным компонентом в комбинированном либо комплексном лечении местнораспространенного РСЩ. В этом случае принципиально важным представляется вопрос о методах реконструкции возникающего дефекта. При выборе метода пластики необ-

ходимо учитывать особенности анатомического строения щеки, ее связь с близлежащими тканями и структурами средней и нижней зоны лица, важность в функциональном и эстетическом плане. А.И.Неробеев [6] подчеркивает, что восстановление функции щеки является приоритетным. Без одномоментного реконструктивного этапа невозможна функциональная и косметическая реабилитация больного.

Применяется большое количество методик пластического замещения дефектов щеки в зависимости от размеров и локализации дефекта, пола пациента, предшествующего лечения, предпочтения хирурга. При небольших (до 2 см) несквозных дефектах возможно применение пластики местными тканями [6], при более распространенных сквозных дефектах возможно применение различных регионарных перемещенных лоскутов: кожно-жировой шейный лоскут при несквозном дефекте кожи щеки и околоушной области [6], носогубного лоскута при дефектах крыла носа, верхней губы и прилегающих отделов щеки [7], при значительном дефекте кожи щеки используются лоскуты с включением большой грудной мышцы, а также лопаточный кожно-фасциальный трансплантат [6]. При дефекте слизистой оболочки щеки, преимущественно задней локализации, используют субапоневротический фасциальный перемещенный височный лоскут на поверхностной височной артерии и вене [8] либо лоскут с использованием жирового комка щеки [9]. При сквозном дефекте слизистой оболочки и кожи щеки, часто комбинированном с дефектом верхней/нижней губы, угла рта применяется дублированный свободный лучевой лоскут [10], торакодорзальный лоскут [6], лобно-теменно-затылочный лоскут [10]. Исходя из вышеизложенного, одной из главных задач является определение оптимального метода реконструкции дефекта щеки на этапе хирургического лечения после предшествующего химиолучевой терапии с целью функциональной и косметической реабилитации пациента.

В исследование было включено 30 больных с вышеуказанной патологией. Распространенность опухолевого процесса соответствовала символу T2 у 4 больных (13,3 %), T3 у 11 (36,6 %), T4 у 5 (16,6 %) и у 10 (33,3 %) имел место рецидив опухоли после неэффективного курса ЛТ. Регионарные метастазы диагностированы у 11 (36,6 %) пациентов, при этом у 6 больных распространенность метастатического процесса соответствовала N1, а у 5 — N2. Экзофитная форма роста определена у 3 (9,9 %), смешанная — у 14 (46,6 %) и инфильтративно-язвенная — у 13 (43,3 %) человек. У 13 (43,3 %) больных опухоль поражала большую часть слизистой оболочки и подлежащих мягких тканей щеки, причем у 6 (19,8 %) из них отмечено поражение кожи щеки и у 3 пациентов (9,9 %) — угла рта, верхней и нижней губы. У 17 больных (56,7 %) отмечена меньшая распространенность опухолевого процесса с преимущественным поражением задних отделов щеки и ретромолярной области — 9 больных,

либо нижних отделов щеки и челюстно-щечного жевательного аппарата — 8 пациентов. Распространение опухолевого процесса на кость нижней челюсти, подтвержденное рентгенологическим исследованием диагностировано у 3 чел. (9,9 %).

В группе первичных больных (20 чел.) на I этапе комбинированного лечения 5 (16,6 %) проведена ЛТ, 12 (40 %) — химиолучевое лечение. Только у 2 из 17 пациентов (11,7 %), которым на 1-м этапе проводилось консервативное противоопухолевое лечение, получен выраженный клинический эффект. При гистологическом исследовании удаленного материала в этих случаях отмечена 4-я степень лечебного патоморфоза. Пациентам со значительным распространением опухолевого процесса инфильтративно-язвенного характера (3 больных) на 1-м этапе лечения выполнялось расширенно-комбинированное оперативное вмешательство с последующей ЛТ.

За исключением 2 пациентов, у которых получен выраженный противоопухолевый эффект и оперативное вмешательство выполнялось в объеме расширенной биопсии с пластикой местными тканями, остальным больным одновременно с хирургическим вмешательством выполнялись различные варианты пластического пособия. Первичная пластика дефекта осуществлялась 8 различными способами в зависимости от локализации и распространенности опухоли.

При дефекте только слизистой оболочки и мягких тканей щеки преимущественно задних отделов реконструкция выполнялась височным фасциально-апоневротическим лоскутом — у 11 чел. (36,6 %), который является методом выбора пластического замещения дефекта щеки. Дефект слизистой оболочки нижних отделов щеки и челюстно-щечной борозды в 1 случае замещен кожно-мышечным лоскутом с включением м. Platysma. При тотальном дефекте слизистой оболочки щеки в 2 (6,6 %) случаях применялся свободный лучевой лоскут. Комбинированный дефект слизистой оболочки и кожи щеки у 2 (6,6 %) больных замещен лобно-теменно-затылочным лоскутом и у 4 (13,2 %) — свободным дублированным лучевым лоскутом. В случае резекции латеральных отделов нижней/верхней губы, угла рта прежде всего производилось восстановление замыкательной функции губ посредством их мобилизации и сшивания, а затем замещение дефекта щеки.

При распространении опухолевого процесса на слизистую оболочку альвеолярного отростка либо кость нижней челюсти, а также при значительной инфильтрации мягких тканей, окружающих нижнюю челюсть в 13 (43,3 %) случаях выполнялись оперативные вмешательства на нижней челюсти различного объема: у 5 больных — краевая, у 8 — сегментарная резекция нижней челюсти. В случае сегментарной резекции нижней челюсти комбинированный дефект слизистой оболочки, мягких тканей и кости одновременно замещался следующими способами: у 2 больных кожно-мышечным лоскутом с включением большой грудной мышцы и реконструктивной

пластиной, у 2 лопаточным комбинированным свободным трансплантатом с включением латерального края лопатки и кожи лопаточной области, у 1 пациента комбинированный дефект тела, ветви нижней челюсти с суставным отростком и слизистой оболочки щеки и ротоглотки замещен малоберцовым комбинированным трансплантатом, комбинированный дефект слизистой оболочки и тела нижней челюсти у 3 больных замещен лопаточным кожно-мышечно-костным перемещенным лоскутом.

Осложнения после оперативного вмешательства и пластического замещения дефекта отмечены у 5 чел. (17,8 %) и были обусловлены частичным, либо полным некрозом используемого пластического материала.

При динамическом наблюдении дальнейшее прогрессирование заболевания отмечено у 11 (36,6 %): в виде рецидива первичной опухоли (5 пациентов), регионарных метастазов (5), либо первичной опухоли и регионарных метастазов (1). Во всех случаях рецидив болезни наступал в течение 1 года после проведенного лечения. Необходимо отметить, что у 9 из 11 больных с прогрессированием заболевания первичная опухоль носила язвенно-инфильтративный характер. Наиболее неблагоприятной группой следует считать пациентов с рецидивом опухоли после ранее проведенной ЛТ. В этом случае рецидивы диагностируются у 60 % больных, при местнораспространенном первичном опухолевом процессе рецидивы впоследствии отмечены в 31,3 % случаев и ни в одном случае при распространенности опухолевого процесса Т2. Рецидивы регионарных метастазов отмечены только в группе пациентов, у которых ранее были диагностированы регионарные метастазы, либо после лечения рецидива опухоли. Только у 2 (18,2 %) пациентов были предприняты попытки хирургического лечения, после которых отмечен продолженный рост опухоли. Таким образом, 2-летняя выживаемость в группе больных РСЦ составила 63,4 %.

Таким образом, первичная реконструкция является необходимым этапом хирургического вмешательства в плане комплексного лечения у больных РСЦ. Большое количество регионарных лоскутов позволяет заместить как простые, так и комбинированные дефекты щеки. Использование свободных реваascularизированных трансплантатов показано при тотальных дефектах слизистой оболочки, либо слизистой оболочки и кожи щеки. Индивидуальный подход при выборе способа пластики в зависимости от распространенности и локализации опухолевого процесса позволяет получить удовлетворительные косметические, функциональные и онкологические результаты.

## Литература

1. Padmakumary G., Varghese C. Annual report 1997, Hospital cancer registry. Thiruvananthapuram: Regional cancer centre. — 2000. — P. 3–7.
2. Chemaly D., Nason R.W. // J. of cranio-maxillofacial surg. — 2004. — Vol. 32, № 1. — P. 51.
3. Byers R.M. // Am. J. Surg. — 1975. — Vol. 130. — P. 475–478.

4. Chaundhary A.J., Pande S.C., Sharma V. et al. // *Semin. Surg. Oncol.* — 1989. — Vol. 5. — 322–326.
5. Nair M.K., Sankaranarayanan R., Padmanabhan T.K. et al. // *Cancer.* — 1988. — Vol. 61. — P. 1326–1331.
6. Неробеев А.И., Плотников Н.А. *Восстановительная хирургия мягких тканей челюстно-лицевой области: Рук-во для врачей.* — М.: Медицина, 1997. — 288 с.
7. Пачес А.И. *Опухоли головы и шеи.* — М.: Медицина, 1996. — 416 с.
8. Ristic J., Dedic S., Somer L. et al. // *J. of cranio-maxillofacial surg.* — 1996. — Vol. 24, № 5. — P. 276–281.
9. Colella G., Tartaro G., Giudice A. // *British Journal of plastic surgery.* — 2004. — Vol. 57, № 4. — P. 326–330.
10. Yokoo S., Tahara S., Tsuji Y. et al. // *Ibid.* — 2001. — Vol. 29, № 6. — P. 344–351.

Е.Г. Кузьмина, С.В. Жиганова

Медицинский радиологический научный центр  
РАМН (Обнинск, Россия)

### **Применение многофакторного анализа для оценки иммунитета больных раком гортани и гортаноглотки в процессе лучевой терапии**

### **The use of multi-factor analysis in evaluation of immunity in cancer of pharynx and laryngopharynx during radiotherapy**

Для оценки иммунитета человека используются многочисленные показатели, характеризующие количество и функцию иммунокомпетентных клеток и реакций неспецифического иммунитета. Как известно, большое количество признаков, с одной стороны, увеличивает глубину и полноту исследования, а с другой — затушевывает имеющиеся закономерности. В таких случаях для статистического анализа значительного числа признаков, характеризующих клинические проявления заболевания и соответствующее им состояние иммунитета, необходимо использовать методы многофакторного анализа.

Целью работы стала оценка иммунитета больных раком гортани и гортаноглотки (РГГ) с применением методов многофакторного анализа.

Для достижения цели исследования были поставлены следующие задачи:

1. Разработка алгоритма построения обобщенного показателя состояния иммунитета с использованием метода главных компонент и регрессионного анализа.

2. Оценка по обобщенным показателям иммунитета здоровых доноров данных больных РГГ с первично выявленным заболеванием и после лучевой терапии (ЛТ) в дозе 40 Гр.

Материалом исследования послужили 360 карт иммунологического обследования: 185 первичных больных РГГ (до начала терапии), 75 — после ЛТ в дозе 40 Гр и 100 карт практически здоровых людей (доноров крови).

Карта иммунологического обследования включала 25 показателей: количество лейкоцитов

( $L_{ц} \times 10^9$  кл/л), относительное (%) и абсолютное ( $\times 10^9$  кл/л) количество лимфоцитов, общих Т-клеток (CD3 +), Т-хелперов/индукторов (CD4 +), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8 +), В-клеток (CD19 +), естественных киллеров (НК, CD16 +), активированных Т-клеток (CD3 + HLADR +) и CD45 + HLADR + -лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс (ИРИ), CD4 + /CD8 +, уровни иммуноглобулинов М, G, А-классов и циркулирующих иммунных комплексов сыворотки крови (ЦИК), функция натуральных киллеров по отношению к культуре клеток К-562 (ЦИ), функция фагоцитов (фагоцитарное число и фагоцитарный индекс) по отношению к культуре микробов *St. aureus*.

Для анализа применены метод главных компонент и множественный регрессионный анализ [1–3].

На первом этапе была построена корреляционная матрица и проведен анализ весовых нагрузок для 25 показателей иммунитета. Высокие коэффициенты линейной корреляции между отдельными показателями в сочетании с низкими весовыми нагрузками позволили уменьшить матрицу анализируемых параметров иммунитета до 14 наиболее информативных: абсолютные количества ( $\times 10^9$  кл/л) лейкоцитов, CD4 + Т-хелперов/индукторов, CD8 + Т-цитотоксических лимфоцитов, CD19 + В-клеток, CD16 + естественных киллеров, CD3 + HLADR + активированных Т-клеток, а также ИРИ, уровни сывороточных иммуноглобулинов М, G, А-классов, ЦИК, функция НК-клеток (ЦИ) и функция фагоцитов (ФЧ, ФИ). Корреляционный анализ четырнадцати иммунологических показателей позволил выделить семь главных компонент, в совокупности описывающих 74 % информации.

Основные взаимосвязи показателей иммунитета внутри главных компонент представлены в табл. 1.

Максимальный вклад в первую главную компоненту дают шесть показателей, характеризующих численность  $L_{ц}$ , CD4 +, CD8 +, CD19 +, CD16 +, CD3 + HLADR + Т-клеток. Эта компонента определяет вклад разных типов лимфоцитов в развитие онкологического заболевания, воздействие ЛТ и других неблагоприятных факторов. Во вторую группу вошли три показателя (ИРИ, количество Т-хелперов/индукторов, Т-цитотоксических лимфоцитов, В-и НК-клеток). Эта компонента характеризует положительные связи ИРИ с CD4 +, CD19 + и отрицательные связи с CD8 + и CD16 + лимфоцитов. Третья компонента отражает функциональное состояние фагоцитов и хроническую активацию гуморального иммунитета (по уровню ИГГ). Четвертая компонента характеризуют острую активацию гуморального иммунитета, и наиболее значимыми здесь являются уровни сывороточного ИГМ, в меньшей степени ЦИК, ИГГ и функция фагоцитов, причем фагоцитоз связан с уровнями иммуноглобулинов обратной зависимостью. Пятая компонента включает уровень сы-

Основные взаимосвязи показателей иммунитета внутри главных компонент

Показатель	ГЛК 1	ГЛК 2	ГЛК 3	ГЛК 4	ГЛК 5	ГЛК 6	ГЛК 7
Лейкоциты, $\bullet 10^9$ кл/л	0,72	-0,02	0,05	0,01	0,12	-0,21	-0,05
CD4 +, $\bullet 10^9$ кл/л	0,77	0,40	-0,19	0,12	0,06	0,11	0,01
CD8 +, $\bullet 10^9$ кл/л	0,74	-0,46	-0,03	-0,06	-0,06	-0,06	0,05
CD4 + /CD8 +	0,03	0,88	-0,16	0,17	0,09	0,10	-0,07
CD19 +, $\bullet 10^9$ кл/л	0,62	0,43	-0,17	0,10	0,02	0,07	0,10
CD16 +, $\bullet 10^9$ кл/л	0,58	-0,45	-0,05	0,02	0,09	0,09	-0,26
CD3 + HLADR +, $\bullet 10^9$ кл/л	0,56	-0,04	0,23	-0,16	-0,19	-0,12	0,06
ИГГ, г/л	0,04	-0,03	0,57	0,35	-0,40	0,05	0,34
ИГА, г/л	0,06	0,18	0,10	0,10	-0,78	0,06	-0,48
ИГМ, г/л	0,06	-0,06	0,37	0,67	0,18	-0,06	0,29
ЦИК, ед. опт. плотн.	-0,05	-0,15	0,31	0,43	0,34	0,33	-0,56
ЦИ, %	0,10	-0,09	0,02	-0,22	-0,08	0,88	0,29
ФЧ	0,05	0,34	0,63	-0,35	0,10	-0,21	0,00
ФИ	0,12	0,18	0,62	-0,42	0,23	0,14	-0,15
Вклад, %	20	12	11	9	8	7	7

вороточного ИГА, в меньшей степени ИГГ и ЦИК и характеризует хронические воспалительные процессы в слизистых с нарушением их автономности, причем уровни иммуноглобулинов находятся в обратной зависимости от уровня ЦИК. Шестая компонента в наибольшей степени отражает функциональное состояние натуральных киллеров и уровень ЦИК.

В седьмой компоненте наиболее значимым фактором является уровень ЦИК и в меньшей степени — уровень сывороточного ИГА, находящиеся между собой в прямой взаимосвязи.

Первая главная компонента отражает 20 % общей информации о состоянии иммунитета больных РГГ, вторая — 12 %, третья — 11 %, четвертая — около 9 %, остальные — по 7,5 %.

Таким образом, корреляционная матрица позволяет выявить основные взаимосвязи между показателями, объединяя их в определенные иммунологические симптомокомплексы (главные компоненты) и оценивая вклад каждого из них в общее состояние иммунитета обследуемой группы людей.

Для построения уравнения регрессии состояния иммунитета первичных больных и контрольной группы по обобщенным показателям принимали значение зависимой переменной  $Y = 0$  для характеристики контрольной группы,  $Y = 1$  для характеристики первичных больных. В качестве независимых переменных брали значения семи главных компонент. Для решения уравнения использовалась программа *statistica*. Полученное общее уравнение имело вид:

$$Y = 0,66 + 0,20f_1 - 0,02f_2 - 0,05f_3 + 0,23f_4 - 0,26f_5 - 0,12f_6 - 0,29f_7,$$

где  $Y$  — обобщенный показатель,  $f_1 - f_7$  — главные компоненты. Сравнение средних значений обобщенных показателей контрольной группы и больных РГГ по критерию Стьюдента (12,77) показало высокую степень достоверности их различия. Эти ре-

зультаты свидетельствуют, что по обобщенным показателям иммунитета между группами больных РГГ и здоровых людей существуют значительные различия (рис. 1).

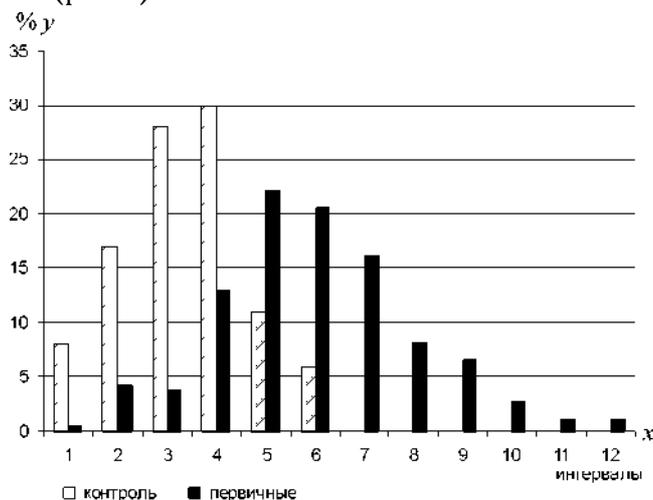


Рис. 1. Распределение обобщенных показателей иммунитета больных РГГ. По оси  $x$  — значения обобщенных показателей в интервале значений  $(-0,60 \div 2,25)$ ; по оси  $y$  — процент пациентов в каждом интервале

Далее строили распределение обобщенного показателя в интервале значений  $(-0,60 \div 2,25)$  с выбранным шагом 0,25, объединяющее две группы, и подсчитывали процентное содержание пациентов каждой группы в соответствующем интервале значений обобщенного показателя. Подсчитывали пороговые значения обобщенного показателя, разделяющего выборки, используя средние значения и дисперсии каждой группы. Оказалось, что в область со значением  $Y$  меньше порогового значения попадает 83 % обобщенных показателей контрольной группы, а в область с величиной больше порогового значения попадает 78 % обобщенных показателей больных РГГ.

Разделение пациентов на две группы происходило по следующей схеме. Пациенту рассчитывали его обобщенный показатель. Если полученная величина превышает пороговое значение, то с вероятностью 0,78 у пациента имеется РГГ, а если величина меньше порогового значения, то с вероятностью, равной 0,83, этот пациент относится к контрольной группе.

Таким образом, применение многофакторного анализа (метода главных компонент и множественного регрессионного анализа) с помощью обобщенных показателей позволяет с высокой степенью достоверности дифференцировать состояние иммунитета больных РГГ и здоровых людей.

При анализе влияния облучения строили уравнения регрессии для оценки состояния иммунитета первичных больных и облученных больных в дозе 40 Гр. Для этого принимали значение зависимой переменной  $Y = 0$  для характеристики исходного состояния больных,  $Y = 1$  — для облученных больных. Полученное общее уравнение имело вид  $Y = 0,29 - 0,39f_1 - 0,31f_2 + 0,17f_3 - 0,08f_4 + 0,04f_5 - 0,01f_6 + 0,04f_7$ . Сравнение средних значений обобщенных показателей по критерию Стьюдента ( $t = 13,19$ ) показало высокую степень достоверности различия. Это свидетельствует, что с помощью обобщенных показателей можно оценивать воздействие облучения на состояние иммунитета.

Построенное распределение обобщенного показателя в интервале значений от  $(-2,25 \text{ } \grave{\text{e}} \text{ } 1,25)$  с выбранным шагом 0,25 представлено на рис. 2. Расчет порогового значения, разделяющего выборки, показал, что в область со значением обобщенного показателя  $Y$  меньше порогового значения попадает 91 % обобщенных показателей первичных больных, а в область с величиной больше порогового значения — 62 % обобщенных показателей больных после облучения.

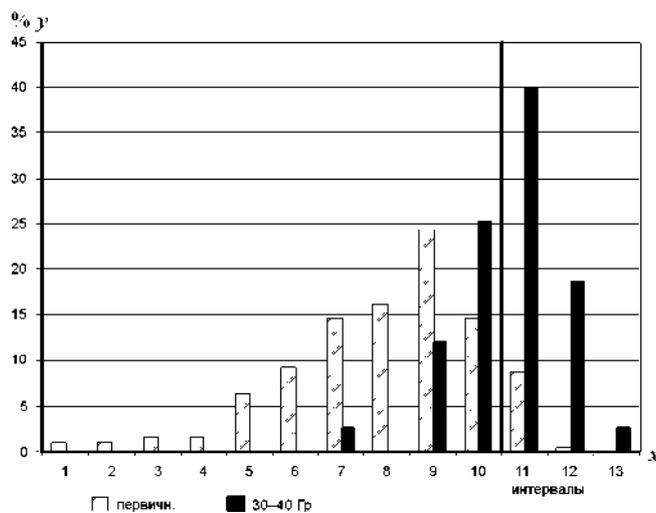


Рис. 2. Влияние локального облучения в дозе 40 Гр на иммунитет больных РГГ, оцененное по обобщенным показателям. По оси  $x$  — значения обобщенных показателей в интервале значений  $(-2,25 \text{ } \grave{\text{e}} \text{ } 1,25)$ ; по оси  $y$  — процент пациентов в каждом интервале

Если полученная величина обобщенного показателя меньше порогового значения, то с вероятностью, равной 0,91, этот пациент относится к группе первичных больных, а если она превышает его, то с вероятностью 0,62 пациент подвергся облучению.

Таким образом, обобщенные показатели могут быть использованы для оценки действия облучения на иммунитет. Использование метода главных компонент и множественного регрессионного анализа перспективно для разработки обобщенных показателей иммунитета. Применение корреляционного анализа позволяет сгруппировать показатели иммунитета в определенные иммунологические симптомокомплексы (главные компоненты), что выявляет основные взаимосвязи между показателями и вклад каждого из них в общее состояние иммунитета обследуемой группы людей.

Оценка иммунитета по обобщенным показателям позволяет дифференцировать состояние иммунитета здоровых людей, больных РГГ до начала терапии и оценивать степень влияния лучевой терапии на иммунитет.

## Литература

1. Айвазян С.А., Енюков И.С., Мешалкин Л.Д. Прикладная статистика: исследование зависимостей — М.: Финансы и статистика, 1985.
2. Дубров А.М. Обработка статистических данных методом главных компонент. — М.: Статистика, 1978.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. — М.: МедиаСфера, 2003.

Н.Г. Куква, В.П. Фефелова,  
Ю.В. Тюменцева, А.В. Пономарьова,  
С.Е. Золотухин, Л.І. Сергіенко,  
В.А. Журавльова

Донецький обласний протипухлинний центр

## Рентгенопометричне планування передопераційного курсу променевої терапії раку прямої кишки X-ray topometric planning of pre-operative radiation therapy for rectal cancer

Рак прямої кишки (РПК) найчастіше зустрічається в промислово розвинених країнах, де стандартизований показник захворюваності складає 12 на 100 тис. населення і 5 на 100 тис. населення — в тих країнах, що розвиваються. Велику частину хворих на РПК складають особи старше 60 років. Про переважність ураження цим захворюванням чоловіків і жінок єдиної думки немає. Однак останні статистичні дані свідчать про те, що захворюваність на РПК у чоловіків у 3 рази вища, ніж у жінок.

У більшості випадків при патогістологічному дослідженні виявляють високо або помірно диференційовану аденокарциному. Зустрічаються випадки, коли недиференційований рак є прогностично неспри-

ятливою ознакою, зрідка трапляються лімфоми і карциноїдні пухлини.

Діагностика РПК, як правило, не становить труднощів. За допомогою звичайних, широко застосовуваних методів клінічного обстеження (пальцеве, рентгенологічне дослідження, ректороманоскопія, біопсія пухлини) у більшості хворих можна визначити локалізацію, макроскопічну форму росту, розміри, встановити доброякісний або злоякісний характер пухлинного ураження. Основним методом лікування хворих на РПК є хірургічний. Однак статистичні дані свідчать про те, що оперативне втручання не дає стійких задовільних результатів. Головною причиною цього є виникнення рецидивів, як правило, протягом наступних трьох років, причому це не рецидив у класичному визначенні, а переважно метастаз у параректальну клітковину і лімфовузли малого таза. Тому велику увагу приділяють комбінованому і комплексному методам лікування патології даної локалізації, в основі яких лежить променева терапія (ПТ).

Для правильного планування ПТ необхідно мати дані про ступінь поширеності пухлини в стінці прямої кишки і за її межами, про ураження регіонарних лімфатичних вузлів і можливих віддалених метастазів.

Підготовка пацієнта містить повне клінічне рентгеноморфологічне дослідження, що підтверджує діагноз захворювання, локалізацію і поширеність пухлинного процесу; виготовлення індивідуального анатомо-топографічного ескізу поперечного зрізу тіла хворого на рівні осередку ураження, нанесення на нього проєкції пухлини, врахування функціонального зсуву сусідніх органів; вибір програми лікування, що дозволяє провести гомогенне опромінювання новоутвору, максимально щадне для навколишніх здорових тканин, з мінімальною інтегральною дозою; уточнення просторового розподілу дози онізуювального випромінювання і нанесення шкірних орієнтирів.

Топічна діагностика також має велике значення в процесі підготовки хворих до майбутнього лікування. Рентгенологічне дослідження виконується в тому ж положенні хворого, у якому йому буде проводитися ПТ.

У Донецькому обласному протипухлинному центрі розроблена методика передопераційного опромінювання, що дозволяє забезпечити оптимальний дозний розподіл у ділянці пухлини, максимально щадний для навколишніх тканин, а також точно реалізувати дозиметричний план із підведенням поглинутих доз у межах їх толерантних значень. Таким чином здійснюється профілактика щодо ймовірних постпроменевих ускладнень. Дану методику «сектор у секторі» з різною концентрацією поглинутої дози вибирають, виходячи з індивідуальних анатомічних особливостей пацієнта, розмірів і конфігурації пухлинного осередку. Це дозволяє уникнути можливих ускладнень, розподілити максимальну концентрацію дози в обраному осередку. Коли при плануванні ПТ прямої кишки ми маємо справу з пухлиною великої довжини, яку неможливо оптимально опромінити за допомогою

одного заднього сектора хитання, використовуються два сектори — «сектор у секторі», що розміщені у такий спосіб: координати ізоцентру першого сектора, кут хитання, розмір поля обирається з розрахунку, щоб 80 %-ва ізодозна крива збігалася з контурною лінією об'єму, що опромінюється, в ділянці крижів або куприка. Ізоцентр другого сектора розташовується в найближчій до anterior точки контурної лінії об'єму, що опромінюється. Кут хитання або збігається з кутом хитання першого сектора, або перевищує його, розмір поля залежить від опромінюваного об'єму. Внесок другого сектора стосовно першого відповідає 10–80 %. Домагаємося, варіюючи зазначеними параметрами, повного збігу у 80 %-вій ізодозній кривій заданого контурною лінією опромінюваного об'єму. Клініко-дозиметричне планування ПТ цих хворих виконувалося на системі дозиметричного планування NPS (фірма Nucletron, Голландія).

Матеріалом для цього дослідження послужили дані про 456 хворих, що одержали лікування в Донецькому протипухлинному центрі з 2002 по 2004 р. включно. Всім хворим проведений передопераційний курс ПТ у режимі ротації з різними секторами опромінювання. Залежно від вибору методики хворі були розподілені на дві групи: у першу ввійшли пацієнти, у яких застосовувалася методика з використанням одного сектора й одного центра опромінення — 335 (73,5 %) пацієнтів, а в другу минулому включені хворі, у яких застосовувалася методика «сектор у секторі» із двома центрами — 121 (26,5 %) пацієнт.

Вибір цієї методики для другої групи визначався при проведенні топометричного дослідження і залежав від анатомічних особливостей хворого, а також розміру і конфігурації пухлини. Розподіл за статтю і віковим складом був практично ідентичним в обох групах: у першій чоловіки склали 52,5 %, жінки — 47,5 %, у другій 53,7 і 46,3 % відповідно. Дані дослідження показують, що найбільш уражуваними є середньоампулярний (38,4 %) і нижньоампулярний (30,3 %) відділи, менш уражуваними — верхньоампулярний відділ (15,3 %) і анальний канал (12,1 %), потім ректосигмоїдна ділянка (3,5 %) і найрідше уражається періанальна ділянка (0,4 %). Частота зустрічальності пухлин за стадіями захворювання: I стадія — 2 %, II — 48,6 %, III — 38,4 %, IV — 11 %.

Таким чином, використання методики «сектор у секторі» у комплексі з хемотерапією дозволяє домогтися зменшення пухлини в об'ємі, поліпшити умови для оперативного втручання, сприяє переходові імобільної пухлини в мобільну, знижує ризик метастазування, а також дає можливість уникнути пізніх ускладнень, зокрема фіброзу і коліту.

Відзначено, що в пацієнтів, пролікованих за методикою «сектор у секторі», частота післяопераційних ускладнень знизилася на 2,3 %, летальність — на 1,5 %.

Перевага методики «сектор у секторі» полягає в мінімізації променевого навантаження на прилеглі

органі і тканини, дозволяє провести радикальну операцію основній масі хворих, значно знизити післяопераційні ускладнення, поліпшити якість життя і скоротити післяопераційну летальність.

О.К. Курпешев, Ю.С. Мардынський

ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН (Обнинск, Россия)

### Общая гипертермия в лечении больных с химиорезистентными формами опухолей

### Total hyperthermia in chemoresistant tumors

В последние годы в экспериментальной и клинической онкологии значительное внимание уделяется изучению механизмов развития и созданию способов преодоления множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) опухолевых клеток.

Такая устойчивость проявляется во всех типах опухолевых клеток, обладает кросс-резистентностью, и может быть исходной и приобретенной. По данным Young (1990) [1], у 50 % первичных больных уже имеется исходная резистентность опухолевых клеток к химиопрепаратам (ХП), а у остальных она развивается в процессе химиотерапии (ХТ).

В основе развития МЛУ лежат различные механизмы. Они могут быть следствием активации белков транспортеров (Р-гп, MRP, LPR), ферментов системы глутатиона, мутации генов топоизомераз, р 53 и активации гена BCL-2, что служит причиной снижения концентрации ХП в клетке за счет обратного выброса и/или инактивации его внутри клеток, изменений мишени, отмены апоптоза, блока клеточного цикла [2–6].

Исследование возможных путей преодоления химиорезистентности опухолей осуществляется по различным направлениям. В одном случае ведутся поиски прямых ингибиторов белков-транспортеров, участвующих в формировании МЛУ клеток, а также средств, позволяющих регулировать экспрессию генов, доминантных в развитии МЛУ белков [3–5].

В другом — ведется поиск аналогов имеющихся противоопухолевых препаратов, обладающих значительным цитотоксическим действием против клеток с МЛУ-фенотипом.

По данным экспериментальных исследований, повышение липофильности цитостатиков уменьшает их сродство к Р-гп [7]. Производные доксорубина N-бензиладриамицина-14-валерата и фтордоксорубина оказались значительно эффективнее по отношению к опухолям мышей с индуцированной устойчивостью к доксорубину [8], а морфолинилдоксорубин снижал 190-кратный уровень резистентности клеток мелкоклеточного рака легкого человека NCI-H69 до 2,5 [9]. Имеющиеся немногочисленные данные литературы [10–13], а также наши

клинические данные свидетельствуют о том, что гипертермическое воздействие является одним из реальных путей преодоления МЛУ опухолевых клеток.

Лечение проведено 42 больным с диссеминированными формами опухолей различных локализаций: рак легких, грудной железы, яичника, меланома, лимфогранулематоз и др. Всем больным проводили ОЭГ на гипертермической установке Яхта-5 под интубационным наркозом с закисью азота. Всего проведено 86 сеансов общей гипертермии (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных и сеансов нагревания в зависимости от режимов ОЭГ

Режим ОЭГ		Количество	
Т, °С	t, мин	больных	сеансов
41,0–41,4	50–100	19	39
41,5–42,0	60–100	21	45
41,9–42,3	100	1	1
42,2–42,5	70	1	1
Всего		42	86

Контроль температуры осуществляли в средней трети грудного отдела пищевода, на барабанной перепонке и прямой кишке. Каждый больной получил от 1 до 4 сеансов ОЭГ с интервалами 2 недели — 6 месяцев. Общее время нагревания составляло 3,5–4 ч. Выход на режим (41,0–42,0 °С) осуществляли в течение 2–3 ч и поддерживали его на этом уровне от 50 до 100 мин. Химиопрепараты больным вводили в зависимости от их фармакокинетики — до и/или во время проведения процедуры гипертермии.

Все больные, за исключением троих, были направлены к нам с прогрессированием заболевания на фоне проведения нескольких (от 3 до 18, в среднем 5, 6) курсов ПХТ. Следует отметить, что некоторым пациентам последние 1–2 курса ХТ проводили таксометером или кампто.

Оценку побочных эффектов «ОЭГ + ХТ» на нормальные ткани и органы проводили по рекомендации ВОЗ и Международного противоракового союза для учета токсичности [14], а на опухоли — по методике RECIST [15].

Вначале (I фаза исследования) нами были изучены частота и интенсивность развития токсических проявлений «ОЭГ + ХТ» со стороны нормальных тканей и органов.

У всех больных после каждого сеанса ОЭГ имела место общая слабость, першение в горле (100 %). У 81 (94,2 %) больного наблюдали тошноту, рвоту, у 4 (4,6 %) — дисциркуляторную энцефалопатию и у 5 (5,8 %) — периферическую нейропатию. В 1 случае развилась острая почечно-печеночная недостаточность и еще в 1 — ДВС-синдром, которые стали причиной смертельного исхода больных на 5–6 сутки после лечения. Со стороны периферической крови осложнения проявлялись в виде лейкопении, тромбоцитопении, анемии, выраженность которых в

основном ограничивалась 0–II ст., и в 1 случае у умершей от ДВС-синдрома развилась анемия IV степени. Кратковременная гематурия и протеинурия были в 5 (5,8 %) и 19 (22 %) случаях соответственно. Преходящие нарушения почечных и печеночных показателей наблюдали в 18 (20,9 %) и 36 (41,8 %) случаях соответственно.

Следует отметить, что осложнения, в частности ДВС-синдром, подкожные инфильтрации, а также острая почечно-печеночная недостаточность имели место на ранних этапах исследования, когда еще не полностью были отработаны техническая и методическая сторона ОЭГ. Сравнительный анализ показал, что частота осложнений в наших исследованиях, по сравнению с другими авторами [16], отличается незначительно.

Для более объективного анализа результатов лечения больные в зависимости от температурно-экспозиционного режима ОЭГ были разделены на 2 группы: 1-я — получавшие лечение в умеренном и 2-я — в выраженном режиме.

Результаты непосредственной эффективности лечения больных после умеренного режима ОЭГ (41–41,4 °С, 100–60 мин) приведены в табл. 2.

Как видно из приведенных в ней данных, при умеренных режимах ОЭГ только при злокачественных лимфомах у 1 больного из 5 наблюдали полную регрессию опухоли. А при остальных локализациях в основном имела место стабилизация роста опухоли и редко — частичная регрессия с небольшим сроком ремиссии.

Таблица 2

Результаты лечения больных после 1–3 сеансов ОЭГ при режимах 41,0–41,4 °С — 100–60 мин

Диагноз, количество больных (n)	ПР*, абс. (%)	ЧР*, абс. (%)	Ст*, абс. (%)	Медиана ремиссии**, мес.
Лимфогранулематоз (n = 7)	1 (14,3)	4 (57,1)	2 (28,6)	2,5
Рак грудной железы (n = 5)	—	2 (40)	3 (60)	3,5
Меланома (n = 2)	—	1	1	1,0
Рак легкого (n = 2)	—	1	1	1,5
Рак яичника (n = 2)	—	2	—	1,5

Примечание. \* — ПР, ЧР — соответственно, полная и частичная регрессия; \*\* — у больных с ПР или ЧР опухоли

Следует отметить, что более чем у 2/3 больных при этих режимах нагревания происходило уменьшение или полное купирование болевого синдрома, особенно у пациентов с метастазами в кости.

Результаты непосредственной эффективности лечения больных после проведения ОЭГ в выраженном режиме (41,5–42,0 °С — 100–60 мин.) приведены в табл. 3.

Таблица 3

Результаты лечения больных\* после 1–3 сеансов ОЭГ при режимах 41,4–42,0 °С — 100–60 мин

Диагноз, количество больных (n)	ПР**, абс. (%)	ЧР**, абс. (%)	Медиана ремиссии, мес.
Злокачественная лимфома (n = 5)	2 (40)	3 (60)	3 (60)
Рак грудной железы (n = 13)*	6 (46)	7 (54)	7 (54)
Рак яичника (n = 4)	3 (75)	1 (25)	1 (25)

\* — результаты лечения 2 больных раком желудка не включены в анализ;

\*\* — больная, умершая сразу после первого сеанса ОЭГ, в анализ не включена

Как видно из табл. 3, с повышением температуры нагрева частота полной и частичной регрессии опухоли, по сравнению с умеренным режимом нагревания, значительно возрастает и соответственно продолжительность ремиссии опухолевого процесса становится более продолжительной.

Вместе с тем, дальнейшее увеличение температуры или продолжительности нагревания отрицательно сказывалось на функционировании жизненно важных систем организма и приводили к смертельным исходам. В частности, двое больных с метастазами рака грудной железы в кости, печень и 1 — в лимфоузлы средостения, при температурно-экспозиционном режиме нагревания 41,9–42,1 — 100 мин и 42,2–42,4 — 70 мин скончались через 5–6 суток после первого и четвертого сеанса ОЭГ от почечно-печеночной недостаточности и ДВС-синдрома соответственно.

Полученные нами данные полностью согласуются с результатами клинических исследований других авторов.

В работах [17, 18] были представлены результаты лечения больных раком яичника, резистентного к таксолу и карбоплатине, с использованием гипертермии. После применения общей гипертермии в сочетании с одним карбоплатином или в его комбинации с циклофосфаном была получена полная и частичная регрессия опухолей в 36–55 % случаев с ремиссией заболевания до 4–5 мес. и продолжительностью жизни больных до 13–14 мес.

Таким образом, наши клинические результаты и анализ данных литературы свидетельствуют о том, что дополнительное гипертермическое воздействие снимает резистентность опухолей к химиопрепаратам, что связано с особенностями функционирования раковых клеток с фенотипом МЛУ в процессе их нагревания и взаимодействия ГТ со структурными элементами клетки.

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы. Общая гипертермия в температурно-экспозиционном режиме 41,5 °С, 100 мин — 42 °С, 60 мин в сочетании с ХТ является одним из эффективных методов лечения больных диссеминированными формами опухолей.

Умеренная общая гипертермия в режиме 41 °С, 120 мин или 41,4 °С, 90 мин в сочетании с ХТ — эффективный паллиативный метод лечения больных с выраженными болевыми синдромами. Общая гипертермия снижает резистентность опухолей к ХП.

## Литература

1. Young R. V. // *Cancer (Philad.)*. — 1990. — Vol. 65, № 3. — P. 814–818.
2. Доненко Ф.В., Ситдикова С.М., Мороз Л.В. // *Вопр. онкол.* — 1991. — № 11–12. — С. 1034 — 1041.
3. Саприн А.Н., Калинина Е.В., Бабенко М.Д. // *Усп. биол. химии.* — 1996. — Т. 36. — С. 213–265.
4. Сергеева Н.С., Стороженко И.В., Маршутина Н.В. // *Рос. онкол. жур.* — 1996. — № 3. — С. 51–55.
5. Ставровская А.А. // *Биохим.* — 2000. — Т. 65. — № 1. — С. 112–126.
6. Van Brussel J.P., Mickisch G.H. // *Oncologie.* — 2003. — Vol.26, № 2. — P. 175–181.
7. Ganapathi R., Grabowski D., Sweatman T.M. et al. // *Brit. J. Cancer.* — 1989. — Vol. 60. — P. 819–826.
8. Tsuruo T., Iida H., Tsukagoshi S., Sakurai Y. // *Cancer Res.* — 1981. — Vol. 41. — P. 1967–1972.
9. Coley H.M., Twentymann P.R., Workman P. // *Biochem. Pharmacol.* — 1989. — Vol. 38. — P. 4467–4475.
10. Карев И.Д., Королева И.А. // *Паллиативн. мед. и реабилит.* — 1997. — № 1. — С. 18–20.
11. Hettinga J.V., Konings A.W., Kampinga H.H. // *Int. J. Hyperthermia.* — 1997. — Vol. 5, № 5. — P. 439–457.
12. Van Bree C., Van der Maat B., Ceba H.M. et al. // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 125. — P. 549–555.
13. Kaur J., Ralhan R. // *Int. J. Cancer.* — 2000. — №. 1 — Vol. 85. — P. 1–5.
14. Альферов В.С., Бычков М.Б., Волкова М.А. и др. *Химиотерапия опухолевых заболеваний. / Под ред. Н.И. Переводчиковой // Противоопухолевая химиотерапия.* — М., 2000. — С. 223.
15. Therasse P, Arbuck S.G, Eizenhauer E.A. et al. // *J. National Cancer Institute.* — 2000. — Vol. 92, № 3. — P. 205–216.
16. Поляков С.Л. *Лечение больных почечно-клеточным раком с множественными отдаленными метастазами: Автореф. дис. канд. мед. наук.* — Минск, 1997. — С. 18.
17. Jager D., Atmaca A., Neumann A. et al. // *Annals of Oncology.* — 2000. — Vol. 4. — P. 82.
18. Douwes F., Migeod F., Grote Ch., Bogovic J. *Phase II-study in multidrug resistant (MDR) ovarian cancer with whole body hyperthermia (WBH) // XXIV Int. Congress on Clinical Hyperthermia. Abstracts.* — Roma, 2001. — Vol. I. — P. 23.

С.В. Кябуру, В.К. Жовмир

Институт онкологии Республики Молдова  
(Кишинев)

## Особенности лечения карциномы in situ грудной железы Peculiarities of treatment for in situ breast cancer

Рак грудной железы (РГЖ) — одно из распространенных онкологических заболеваний женщин, показатели смертности от которого возрастают во всем мире. В Молдове РГЖ в структуре общей онкологической заболеваемости населения занимает первое место, составляя в последние годы 12,5–12,7 %. Раннее выявление РГЖ ведет к своевременному эффективному лечению, предотвращению про-

грессирования опухолевого процесса. Следовательно, продолжительность жизни зависит от своевременной и точной диагностики. Несмотря на доступность и введение в практику разных методов исследования (маммография, УЗИ, ЯМР и др.), выявление РГЖ в неинвазивной форме (карцинома in situ) пока недостаточно эффективно. В Молдове на карциному in situ приходится 1,9–2,2 %.

Выявляя рак в ранних стадиях, а именно карциному in situ грудной железы, интраоператорно медики сталкиваются с определенными сложностями в выборе объема операции и с трудностями (решение о применении радио- или химиотерапии) в постоперационном периоде в выборе метода лечения.

Под наблюдением находились 52 пациентки в возрасте 30–69 лет с карциномой in situ грудной железы (табл. 1). В зависимости от гистологической структуры опухоли больные были разделены на две группы: 1-ю — 36 пациенток с протоковой карциномой in situ (61,5 %) и 2-ю — 16 с лобулярной карциномой in situ (38,4 %). Были применены 5 методов лечения (табл. 2).

Таблица 1

Возрастные категории исследованных больных карциномой in situ грудной железы

Возрастная категория, лет	Количество больных	
	абс.	%
30–39	5	9,6
40–49	10	19,2
50–59	24	46,1
60–69	13	25,0
Всего	52	100

Применялся объем хирургического лечения от секторальной резекции до мастэктомии (Patey, Madden, Halsted). Метастатическое поражение лимфатических узлов не обнаружено ни у одной пациентки.

Все больные пребывали под наблюдением в течение 7 лет. Одной пациентке в возрасте 45 лет с лобулярной карциномой in situ, была произведена секторальная резекция с удалением регионарных лимфатических узлов и постоперационной радиотерапией (44 Гр). У нее развился местный рецидив (3,8 %) через 57 месяцев после лечения. У остальных пациенток независимо от примененного метода хирургического лечения или адьювантной терапии рецидивы не были обнаружены. Выживаемость в течение 7 лет — 100 %.

Таким образом, развитие и разработка новых методов ранней диагностики РГЖ способствует росту числа больных с неинвазивной формой, что делает более актуальными исследования вопросов тактики лечения этих пациенток. В случае лобулярной карциномы in situ, особенно с мультицентричным ростом, предпочтительна мастэктомия с адьювантной терапией. Развитие местных рецидивов после комбинированного лечения карциномы in situ подтверждает

Методи лечения больных карциномой *in situ* грудной железы

Метод лечения	Число больных, карцинома <i>in situ</i>				Всего	
	протоковая		лобулярная			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Радикальная мастэктомия	14	26,9	9	17,3	23	44,2
Радикальная мастэктомия с постоперационной радиотерапией (44 Гр)	4	7,7	5	9,6	9	17,3
Секторальная резекция с удалением регионарных лимфатических узлов	8	15,4	1	1,9	9	17,3
Секторальная резекция с удалением регионарных лимфатических узлов и постоперационной радиотерапией (44 Гр)	9	17,3	1	1,9	10	19,2
Секторальная резекция с адьювантной полихимиотерапией (CMF)	1	1,9	0	0	1	1,9

потребуется в адьювантной терапии в зависимости от гистологического типа.

Д.А. Лазар

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

### Аналіз ефективності модифікованої променевої терапії злоякісних пухлин головного мозку з просторово-часовою оптимізацією дози

### The analysis of modified radiation therapy with spatiotemporal dose optimization in brain malignancies

Лікування хворих із первинними злоякісними пухлинами головного мозку (ЗПГМ) залишається актуальною проблемою радіології та нейроонкології, що зумовлено, з одного боку, неухильним зростанням захворюваності на дану патологію, а з іншого — до кінця не визначеними методологічними підходами до променевої терапії (ПТ) пухлин мозку і, як наслідок, незадовільними результатами лікування.

У структурі онкологічної захворюваності дорослого населення ЗПГМ посідають 9–10 місце і стоять на 6–7-му місці серед причин смертності від злоякісних пухлин [1–3]. На сьогодні в Україні, згідно з Національним канцер-реєстром, захворюваність на первинні пухлини головного мозку (ГМ) становить 4,6–5,3 на 100 000 дорослого населення [4–6]. Щороку діагностується понад 3000 вперше виявлених первинних пухлин даної локалізації.

Загальновизнана тактика лікування хворих на ЗПГМ полягає в максимально радикальному хірургічному втручанні з післяопераційною ПТ [7, 8]. Сучасні методики опромінювання з просторово-часовою оптимізацією гамма-терапії пухлин ГМ базуються на індивідуальному підході до вибору режимів фракціонування дози, об'єму опромінюваних тканин залежно від локалізації, гістологічної форми, патологічного осередку, особливостей клітинної кінетики та відповідної реакції пухлини на опромінення [9–11].

Метою нашого дослідження було підвищення ефективності лікування хворих на первинні ЗПГМ,

збільшення тривалості життя і термінів ремісії за рахунок застосування найраціональніших методик гіперфракціонованої ПТ з просторово-часовою оптимізацією дози.

Проаналізовано результати лікування 180 хворих на первинні ЗПГМ, що одержали гіперфракціоновану ПТ із просторово-часовою оптимізацією дози. З них 150 пацієнтам гіперфракціоноване опромінювання проводили після хірургічного втручання, а 40 — як самостійний метод лікування; 26 осіб опромінювали за краніоспінальною методикою. Лікворощунтувальну операцію виконано 6 пацієнтам. Серед хворих були особи віком 18–68 років, кількість чоловіків і жінок приблизно однакова (50,9 та 49,1 % відповідно). Гістологічна структура пухлини в 150 осіб (83,3 %) була встановлена при морфологічному дослідженні матеріалів, отриманих під час хірургічного втручання, в інших 40 (16,7 %) — діагноз злоякісної пухлини ГМ встановлено за даними КТ, МРТ-досліджень та радіоізотопної сцинтиграфії з туморотропними радіофармацевтиками. Розподіл хворих за нозологічними формами наведено в табл. 1.

Залежно від гістологічної структури, локалізації та радіобіологічних особливостей пухлини, топографо-анатомічних даних поширеності патологічного процесу, варіантів проведення ПТ хворі були розподілені на 3 групи:

1-шу склали пацієнти з пухлинами низького ступеня злоякісності (астроцитомо I–II ст. злоякісності, олігодендрогліома) — 23 особи;

2-гу — з пухлинами високого ступеня злоякісності (глоблостома, астроцитомо III–IV ст. злоякісності, олігодендрогліома анапластична, пухлина злоякісна) — 131 хворий;

3-тю групу — з поширенням пухлин субарахноїдальним простором (медулоблостома, пінеоблостома, епендимомо I–II ст. злоякісності) — 26 пацієнтів.

Всі хворі отримали ПТ на базі радіологічного відділення Київської міської онкологічної лікарні з опроміненням на гамма-терапевтичних апаратах РОКУС-М та АГАТ-Р1 джерелом випромінювання

<sup>60</sup>Со, потужністю експозиційної дози 135–160 Р/хв та ВДП або ВДВ — 75 см у статичному режимі і в ротації. Вибір обсягу опромінювання, разових і сумарних доз призначали залежно від групи пацієнтів.

У хворих 1-ї групи ПТ проводили з 2–3–4 локальних полів. До об'єму мішені включали саму пухлину

і здорові тканини, розташовані на відстані 3–4 см від обумовлених меж новоутвору за даними КТ чи МРТ досліджень. На другому етапі поля зменшували до 1–2 см від країв пухлини. Хворим 2-ї групи через дифузний ріст новоутвору, відсутність чітких меж патологічного процесу і низьку радіочутливість, лікування починали з опромінювання практично всього ГМ 2–3 полями та наступним зменшенням їх розмірів до 3–4 см від меж пухлини. При лікуванні 3-ї групи хворих використовували традиційну краніоспінальну методику опромінювання. Променеву терапію проводили за один етап, без перерви в лікуванні.

При виборі дозового режиму гіперфракціонованої радіотерапії, як і при формуванні розмірів полів опромінювання, зважали насамперед на гістологічну форму, розміри та локалізацію пухлини, вік і загальний стан хворого. Застосовували різні варіанти опромінювання (табл. 2). Променеву терапію проводили двічі на добу з інтервалом між сеансами 4–5 год.

Після хірургічного втручання 48 хворим на фоні ПТ як радіомодифікатор призначали препарат «Капедитабін» (кселода). У 25 з них було встановлено діагноз гліобластома головного мозку, а у 23 — астроцитوما III–IV ст. злоякісності. Вік хворих становив 24–63 роки. Морфологічно підтверджено діагноз у всіх зазначених хворих. Препарат призначали по 1000 мг двічі на добу, з інтервалом між прийомами 12 год, протягом 30 днів. Сумарна курсова доза радіомодифікатора — 60 г.

Таблиця 1

Розподіл хворих з первинними пухлинами ГМ залежно від гістологічної форми новоутвору

Локалізація первинної пухлини	Кількість спостережень	
	абсолютна	%
Гліобластома	54	30
Астроцитوما III–IV ст. злоякісності	43	23,8
Олігодендрогліома анапластична	7	3,9
Олігодендрогліома	7	3,9
Пухлина злоякісна*	27	15
Астроцитوما I–II ст. злоякісності	16	8,9
Медулобластома	11	6,1
Епендимома I–II ст. злоякісності	8	4,5
Пінеобластома	7	3,9
Разом	180	100

Примітка. Тут і далі: \* — пухлина мозку без гістологічно верифікованого діагнозу (його встановлено за результатами МРТ, КТ або радіоізотопних досліджень).

Таблиця 2

Разові та сумарні осередкові дози при гіперфракціонованій ПТ залежно від ступеня злоякісності пухлин, Гр

Ступінь злоякісності пухлини	Гістологічна форма	РОД	Етап		СОД
			перший	другий	
Низький	Астроцитوما I–II ст. злояк.	1 Гр • 2 рази 1,2 Гр • 2 рази	44–48 40,8–45,6	6–30 24,0–26,4	70–76 64,8–72,0
	Епендимома I–II ст. злояк.				
	Олігодендрогліома				
	Пінеобластома				
Високий	Медулобластома	1,4 Гр • 2 рази 1,5 Гр • 2 рази	39,2–44,8 39–45	30,8–33,6 27–29	72,0–75,6 66–72
	Астроцитوما III–IV ст. злояк.				
	Гліобластома				
	Пухлина злоякісна*				
	Олігодендрогліома анапластична				

Таблиця 3

Результати лікування хворих на злоякісні пухлини головного мозку залежно від методу терапії, %

Прожили, років	Метод терапії			
	традиційна ПТ	хірургічна + традиційна ПТ	гіперфракціонована ПТ	хірургічна + гіперфракціонована ПТ
	n = 44	n = 77	n = 40	n = 150
1	59,4	84,5	74,3	91,1
2	40,3	68,2	59,7	80,4
3	29,2	39,4	36,9	51,5
4	21,3	31,9	27,7	40,1
5 і більше	12,8	20,1	18,4	29,6

Середня тривалість життя хворих із первинними ЗПГМ залежно від гістологічної форми пухлини і методів лікування

Нозологічна форма	Середня тривалість життя, міс.			
	Традиційна променева терапія (ПТ)	Комбіноване лікування (КЛ)	Гіперфракціонування дози (ГФ)	
			ГФ ПТ	КЛ + ГФ
Астроцитوما I–II ст. зляок.	46 ± 3	61 ± 5	45 ± 4	97 ± 6
Астроцитوما III–IV ст. зляок.	18 ± 4	28 ± 3	25 ± 3	51 ± 4
Гліобластома	12 ± 3	23 ± 4	18 ± 3	45 ± 4
Медулобластома	42 ± 6	54 ± 6	50 ± 5	62 ± 4
Епендиміома I–II ст. зляок.	54 ± 5	68 ± 5	65 ± 6	79 ± 5
Олігодендрогліома	46 ± 6	59 ± 4	53 ± 4	69 ± 5

Таблиця 5

Сумарні поглинуті та ізофективні дози залежно від гістологічної форми первинної пухлини ГМ

Ступінь зляокісності пухлини	Гістологічна форма	РОД, Гр	СОД, Гр	Одиниць ЧДФ	Ефективна доза, Гр
Низький	Астроцитوما I–II ст. зляок.	1 Гр • 2 рази 1,2 Гр • 2 рази	70–76 64,8–72,0	96,5–105,3 101,1–112,3	59,5–64,6 59,4–66,0
	Епендиміома I–II ст. зляок.				
	Олігодендрогліома				
	Пінеобластома				
	Медулобластома				
Високий	Астроцитوما III–IV ст. зляок.	1,4 Гр • 2 рази 1,5 Гр • 2 рази	39,2–44,8 66–72	117,5–126,9 113,2–123,7	70,0–75,6 70,4–76,8
	Гліобластома				
	Пухлина зляокісна*				
	Олігодендрогліома анапластична				

Усі пацієнти перенесли ПТ задовільно. Раціональний підбір дегідратуючої та симптоматичної терапії дозволив усім хворим завершити лікування в повному обсязі.

Контрольну групу в наших дослідженнях склав 121 пацієнт, що отримав комбіноване або променеве лікування за традиційною методикою (РОД 2 Гр, СОД 56–60 Гр при 5-денному циклі опромінювання). Досліджені показники порівнювали в ідентичних групах хворих.

У наших дослідженнях ефективність лікування оцінювали на підставі аналізу показників тривалості і якості життя, термінів ремісії. Найнижчі показники тривалості життя констатовано в групі хворих, що отримали тільки ПТ за традиційною методикою. Понад 60 % пацієнтів (без урахування гістологічної форми захворювання) померли в перші 2 роки. Хірургічне втручання з післяопераційним опромінюванням підвищило показники 5-річної виживаності та терміни ремісії на 10–28 %. Значно кращі результати радіотерапії (при самостійному її застосуванні) одержано завдяки впровадженню гіперфракціонованих режимів опромінювання. Як свідчать дані табл. 3, найоптимальнішою схемою лікування хворих на ЗПГМ є оперативне втручання з післяопераційною гіперфракціонованою ПТ. Її застосування дозволило в ідентичних групах хворих збільшити життя на 12–26 %.

Після традиційного опромінювання жили 3 роки лише 29,2 % пацієнтів; комбінованого лікування — 39,4 %; гіперфракціонованого — 36,9 %, а після комбінованого лікування з гіперфракціонованим опромінюванням — 51,5 %.

Крім того, результати проведеного лікування багато в чому залежали як від застосованих методів терапії, розмірів та кількості полів опромінювання, так і від гістологічної форми пухлини. Найбільша тривалість життя в наших дослідженнях зафіксована при комбінованому лікуванні з просторово-часовою оптимізацією дози у пацієнтів з астроцитомами I–II ст. зляокісності (97 ± 6 міс.), нижчі результати при комбінованому лікуванні з традиційною ПТ (61 ± 5 міс.) і ПТ як в самостійним варіантом (46 ± 3 міс.). Найбільш незадовільними продовжують залишатися результати як променевого, так і комбінованого лікування гліобластом (45 ± 4, 23 ± 4 і 12 ± 3 міс. відповідно). Але слід зазначити, що простежується вірогідне збільшення тривалості життя у випадках використання гіперфракціонованого опромінювання як самостійно, так у комбінації з хірургічним лікуванням при всіх гістологічних формах первинних пухлин ГМ (табл. 4).

Оскільки в дослідженнях ми використовували нестандартні режими фракціонування опромінювання, то сумарні дози, отримувані пухлиною, зоною її суб-

клінічного поширення та навколишніми тканинами, перераховували в одиниці час/доза/фракціонування та реально отримані поглинуті (ефективні) дози, які оцінювали за розрахунковими таблицями. Як впливає з табл. 5, гіперфракціоноване опромінювання, порівняно з традиційною ПТ, дозволило підвищити сумарну осередкову дозу при лікуванні пухлин низького ступеня злоякісності з 56–60 до 59,4–66 Гр (101,1–112,3 од. ЧДФ) та з 60–65 до 70,4–76,8 Гр (113,2–118,5 од. ЧДФ) при лікуванні пухлин високого ступеня злоякісності без істотного збільшення ефективної дози в нешкоджених мозкових тканинах та без збільшення кількості променевої реакції.

Результати проведеного лікування значною мірою залежали не тільки від раціонально вибраної сумарної дози опромінювання, а й від оптимально підібраної разової осередкової дози залежно від гістологічної форми пухлини. Так, найвищі показники тривалості життя після комбінованого лікування з гіперфракціонованим опромінюванням пацієнтів із гліобластомою ГМ були одержані при РОД 1,5 Гр двічі на добу (рис. 1).

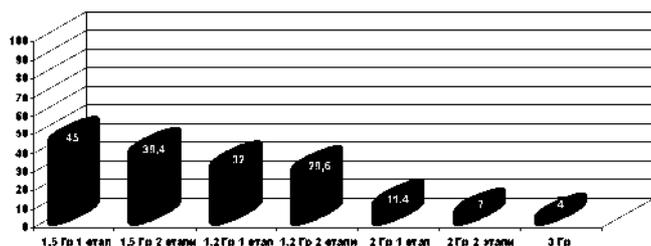


Рис. 1. Середня тривалість життя хворих на гліобластоми залежно від разової осередкової дози та методики опромінювання, міс.

При лікуванні пацієнтів із гліомами I–II ст. злоякісності, навпаки, значно кращі показники тривалості життя були зареєстровані при разових дозах 1,2 Гр двічі на добу (рис. 2).

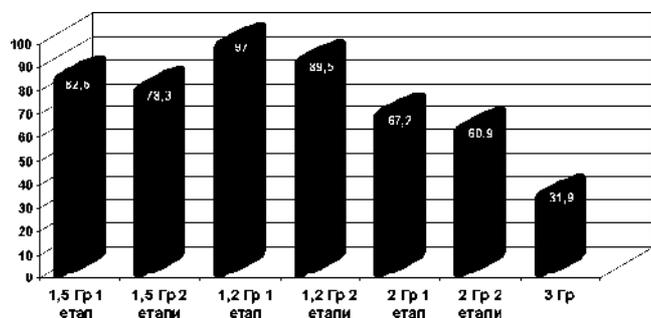


Рис. 2. Середня тривалість життя хворих із гліомами I–II ст. злоякісності залежно від разової осередкової дози та методики опромінювання, міс.

Привертає увагу, що при опромінюванні пухлин як з високим, так і з низьким ступенем злоякісності, триваліші терміни життя хворих зафіксовано при ліку-

ванні за один етап при всіх застосованих варіантах разової осередкової дози.

Підбиваючи підсумки викладеного варто констатувати, що результати лікування злоякісних пухлин ГМ, особливо злоякісних гліом, залишаються незадовільними. Подальші успіхи в цій галузі, на наш погляд, пов'язані з раціональним сполученням хірургічного лікування, модифікованих методик гіперфракціонованої ПТ з просторово-часовою оптимізацією дози та селективним впливом на радіочутливість пухлинної тканини. Одним з можливих варіантів підвищення радіочувствливості є використання препарату, що використовувався в наших дослідженнях. Статистично достеменно встановлено, що його застосування як радіомодифікатора в рівнозначних групах хворих на пухлини ГМ дозволило подовжити терміни життя на 4–6 місяців без будь-якої токсичної дії.

Отже, комплексне застосування хірургічного втручання з післяопераційною ПТ — найефективніший метод лікування злоякісних пухлин ГМ.

Поліпшення результатів лікування хворих з даною патологією лежить у площині більш широкого застосування модифікованих методик опромінювання хворих та селективного впливу на радіочутливість пухлинної тканини. Гіперфракціонована ПТ з просторово-часовою оптимізацією дози з цього погляду є найоптимальнішою методикою опромінювання, як у практичному так і в економічному плані. Гіперфракціонована ПТ дозволяє підвищити дозовий діапазон на пухлину до 70,4–76,8 Гр, тим самим збільшити цитостатичний ефект на неї, не підвищуючи ризик ушкодження здорових тканин, та провести ПТ в повному обсязі за один етап. При всіх гістологічних формах ГМ гіперфракціоноване опромінювання підвищує середню тривалість життя на 8–12 міс. і більше. Використання препарату «Кселода» як радіомодифікатора, що збільшує тривалість життя хворих на ЗПГМ на 4–6 місяців, залишатиметься предметом наших подальших досліджень.

## Література

1. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. // *Рос. онкол. журн.* — 2000. — № 1. — С. 48–55.
2. Розуменко В.Д., Главацкий А.Я., Хмельницький Г.В. // *Онкол.* — 2000. — Т. 2, № 4. — С. 275–281.
3. Feltz R., Schaldach U., Kruger J., Ruhashya R. // *Zentralbl Neurochir.* — 2001. — Vol. 62, № 2. — P. 48–56.
4. *Рак в Україні, 1998* // Бюл. Нац. канцер-реєстру України. — К., 2000. — 110 с.
5. Федоренко З.П. та ін. // *Там же.* — К., 2002. — 73 с.
6. Чеботарьова Т.І., Лазар Д.А., Івчук В.П. та ін. // *УРЖ.* — 2001. — Т. IX, вип. 2. — С. 207–208.
7. Gens M., Zorlu A.F., Atahan I.L. // *Radiother. Oncol.* — 2000. — Vol. 56. — P. 233–238.
8. Hopewell J.W., Trott K.R. // *Ibid.* — P. 283–288.
9. Лазарь Д.А. Гиперфракционированная лучевая терапия злокачественных опухолей головного мозга // *Матер. III з'їзду нейрохірургів України (Алушта, 2003 р.)*. — С. 199–211.
10. Пилипенко М.І., Горбань Є.М., Мечев Д.С. // *УРЖ.* — 2001. — Т. VII, № 4. — С. 451–454.
11. Do V., Gebiski V., Barton M.B. // *Radiother. Oncol.* — 2000. — Vol. 57, № 2. — P. 131–136.

Д.А. Лазар, Т.І. Чеботарьова,  
Т.М. Валевахіна

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

Київська міська онкологічна лікарня

## Сучасні підходи до формування полів опромінення при лікуванні злоякісних пухлин головного мозку

### Contemporary approaches to irradiation field forming at brain tumor treatment

При постійному зростанні захворюваності на первинні та вторинні злоякісні пухлини головного мозку (ЗПГМ) проблеми променевого лікування (ПЛ) з вибором адекватного варіанту просторово-часового розподілу дози набувають особливої актуальності [1, 2]. На сьогодні успіхи радіобіології, радіологічної техніки та топографії дозволяють створити дозний максимум на патологічний осередок при дистанційній гамма-терапії (ДГТ) [3, 4]. Однак іонізуюче випромінювання впливає як на саму пухлину, так і на здорові навколишні мозкові тканини. Це часто викликає погіршення стану хворих у період опромінювання і може перешкоджати підведенню оптимальної дози до патологічного осередку [5, 6].

Метою нашого дослідження стало підвищення ефективності лікування хворих на первинні та вторинні ЗПГМ за рахунок застосування найбільш оптимальних схем просторово-часового розподілу дози опромінення в залежності від їх гістологічної форми та локалізації.

Досліджено результати лікування 180 хворих на первинні та 76 на вторинні ЗПГМ, що одержали ПЛ з просторово-часовою оптимізацією дози. З них 150 хворим на первинні пухлини просторово-часову оптимізацію опромінювання проводили після хірургічного втручання, 40 — як самостійний метод лікування, 26 — опромінювали за краніоспинальною методикою. В групі хворих на вторинні пухлини комбіноване лікування проведено 9 пацієнтам, а 67 хворих отримали лише ПЛ. Гістологічна структура первинної пухлини головного мозку у 150 хворих (83,3 %) була визначена при морфологічному дослідженні матеріалів, отриманих під час хірургічного втручання, в інших пацієнтів на первинні та вторинні пухлини діагноз встановлений за даними МРТ, КТ досліджень та радіоізотопної сцинтиграфії з туморо-тропними радіофармацевтиками. Розподіл хворих за нозологічними формами та локалізацією первинної пухлини наведений у табл. 1.

Залежно від гістологічної структури первинної пухлини головного мозку, кількості метастазів та локалізації первинного осередку при вторинному ураженні мозку, варіантів просторово-часового розподілу дози хворі були розподілені на 5 груп:

1-ша група — пацієнти з пухлинами високого ступеня злоякісності (гліобластома, астроцитом III–IV ст. зл., олігодендрогліома анапластична, пухлина злоякісна) — 131 особа;

2-га група — пацієнти з пухлинами низького ступеня злоякісності (астроцитом I–II ст. зл, олігодендрогліома) — 23;

3-тя група — хворі з поширенням пухлин по субарахноїдальному простору (медулобластома, пінєобластома, епендиміома) — 26;

4-та група — хворі з одиничними метастазами в головний мозок — 52;

5-та група — хворі з множинними метастазами в головний мозок — 24.

Опромінювання виконували на гамма-терапевтичних апаратах РОКУС-М та АГАТ-Р1 джерелом опромінення  $^{60}\text{Co}$ , потужністю експозиційної дози 135–160 Р/хв та ВДП або ВДВ — 75 см у статичному режимі і в ротації. Вибір об'єму опромінення, разових і сумарних доз варіював у залежності від групи пацієнтів.

Перед плануванням опромінювання визначали необхідні об'єми тканин, що підлягали променевому впливу. Понад усе враховувалися вірогідні зміни у просторовій відповідності між об'ємами опромінення та терапевтичним струменем в процесі лікування, зміщення тканин чи пацієнта і ймовірними неточностями лікувальної укладки. Визначали основний пухлинний об'єм (Gross tumor volume — GTV), що відповідав розмірам пухлини за даними інструментальних методів досліджень. Потім — клінічний об'єм мішені (Clinical target volume — CTV), який включав пухлину та зону її субклінічного поширен-

Таблиця 1

Розподіл хворих на первинні та вторинні пухлини  
головного мозку в залежності від гістологічної форми  
та локалізації новоутвору

Локалізація первинної пухлини	Кількість спостережень	
	абс.	%
Гліобластома	54	21,1
Астроцитом III–IV ст. зл.	43	16,8
Олігодендрогліома анапластична	7	2,7
Олігодендрогліома	7	2,7
Пухлина злоякісна*	27	10,5
Астроцитом I–II ст. зл.	16	6,3
Медулобластома	11	4,3
Епендиміома	8	3,1
Пінєобластома	7	2,7
Пухлини легень	41	16,0
Пухлини грудної залози	19	7,4
Пухлини нирок	8	3,1
Без встановленого первинного осередку	8	3,1
Разом	256	100,0

Примітка. \* — пухлина мозку без гістологічно верифікованого діагнозу (діагноз встановлений за результатами МРТ, КТ або радіоізотопних досліджень).

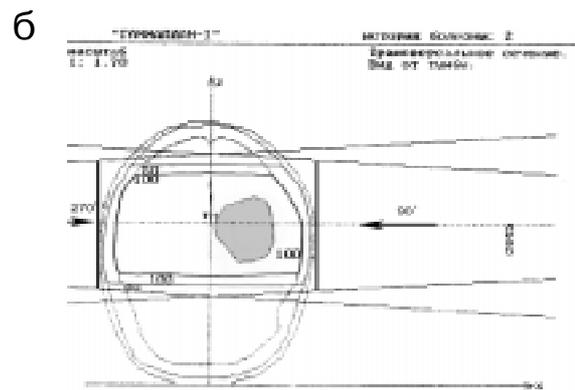
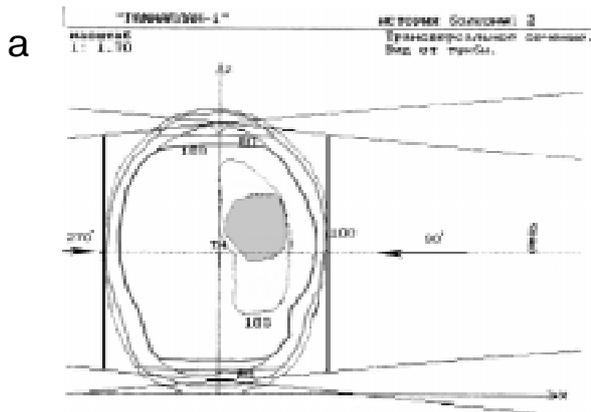


Рис.1 Дозний розподіл при опромінюванні з двох зустрічних бічних полів розміром: а — 14 × 16 см, б — 10 × 12 см

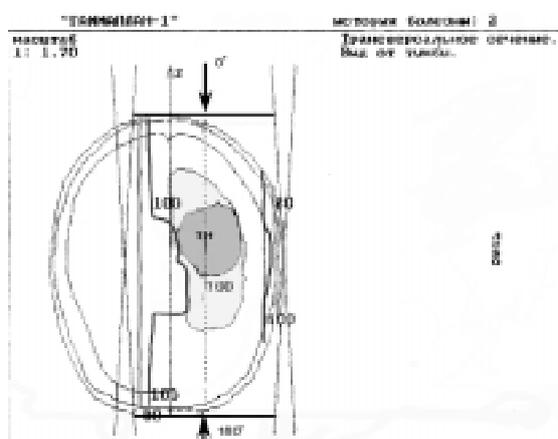


Рис. 2. Дозний розподіл при опромінюванні з двох зустрічних полів під кутом 0° та 180°, розміром 6 × 8 см

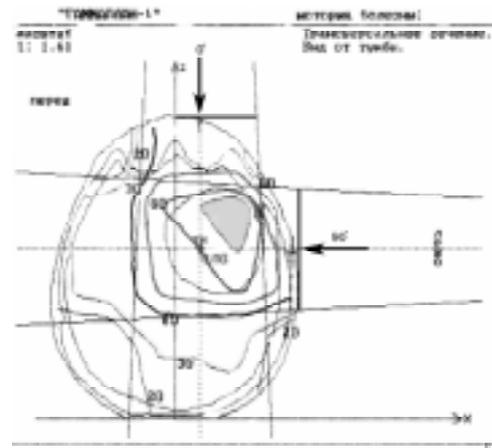


Рис. 3. Дозний розподіл при опромінюванні з двох передньо-бічних полів під кутом 90° одне до одного, розміром 6 × 8 см

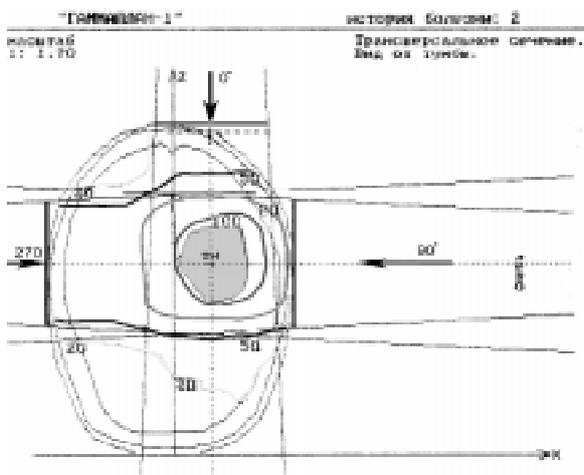


Рис. 4. Дозний розподіл при опромінюванні з трьох полів під кутом 0°, 90° та 270°, розміром 6 × 8 см

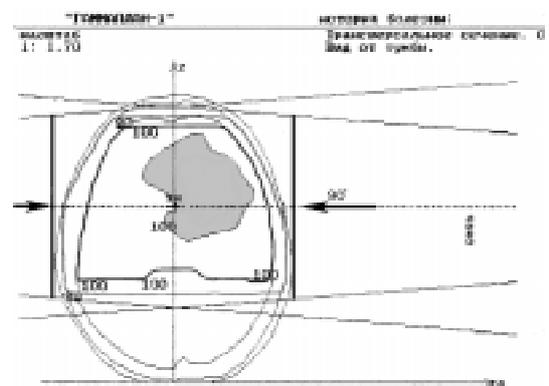


Рис. 5. Дозний розподіл при опромінюванні з двох зустрічних бічних полів розміром 12 × 14 см

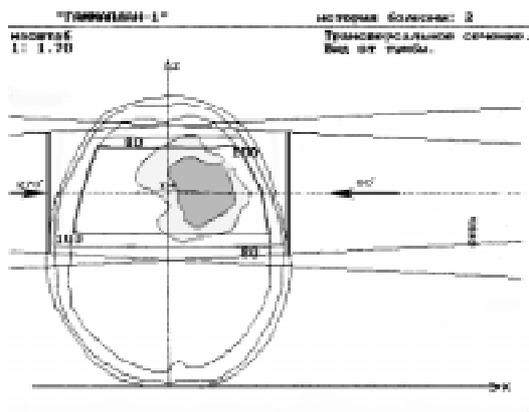


Рис. 6. Дозний розподіл при опроміюванні з двох зустрічних бічних полів розміром  $10 \times 12$  см

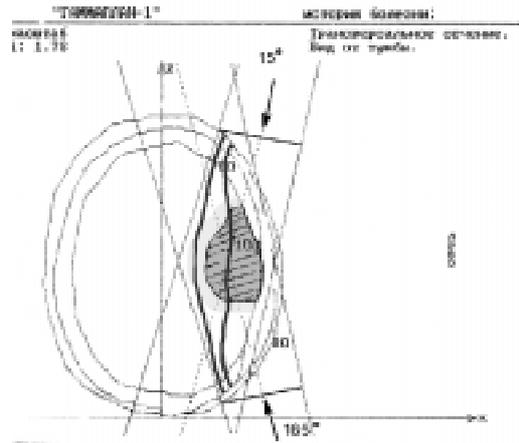


Рис. 7. Дозний розподіл при опроміюванні з двох бічних косих полів розміром  $7 \times 8$  см, кут нахилу  $15^\circ$  та  $165^\circ$

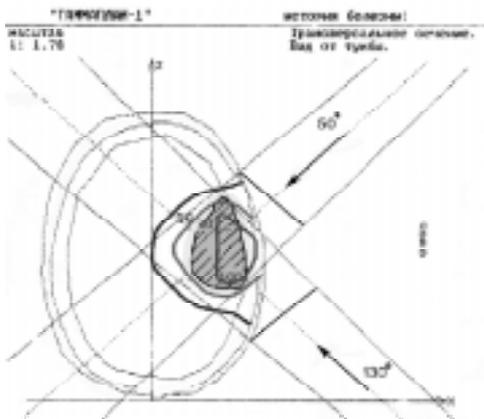


Рис. 8. Дозний розподіл при опроміюванні з двох бічних косих полів розміром  $7 \times 8$  см, кут нахилу  $50^\circ$  та  $130^\circ$

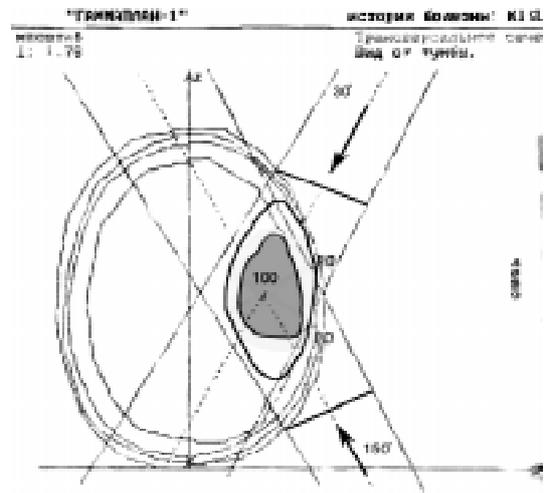


Рис. 9. Дозний розподіл при опроміюванні з двох бічних косих полів розміром  $7 \times 8$  см під кутом  $30^\circ$  та  $150^\circ$

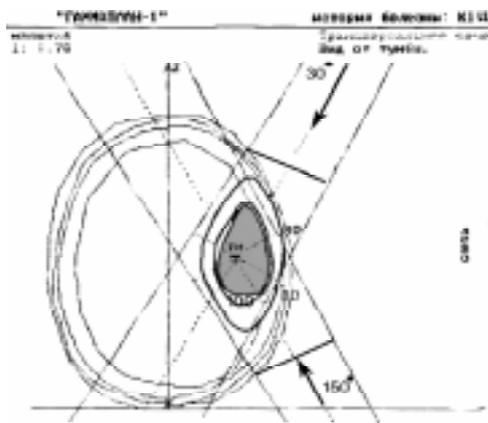


Рис. 10. Дозний розподіл при опроміюванні з двох бічних косих полів розміром  $8 \times 8$  см під кутом  $30^\circ$  та  $150^\circ$

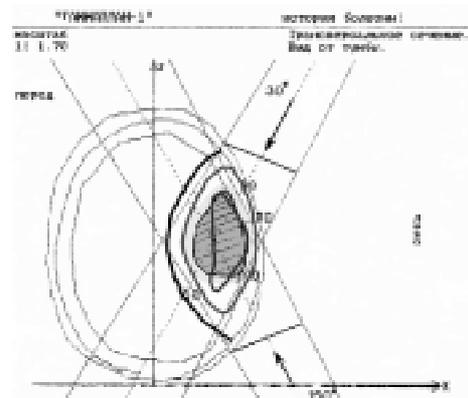


Рис. 11. Дозний розподіл при опроміюванні з двох бічних косих полів розміром  $5 \times 8$  см під кутом  $30^\circ$  та  $150^\circ$

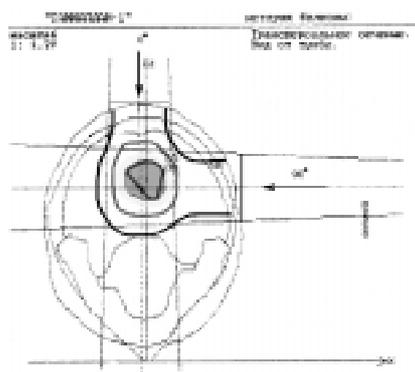


Рис. 12. Дозний розподіл при опроміюванні з бічного та прямого поля розміром 5×10 см під кутом 90° та 0°

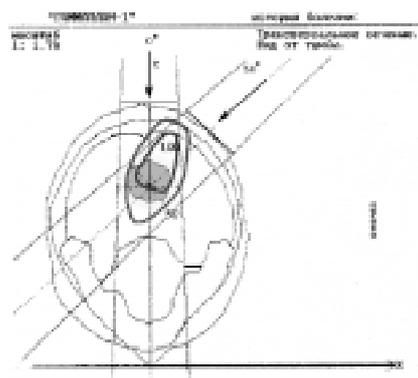


Рис. 13. Дозний розподіл при опроміюванні з бічного та прямого полів розміром 5×10 см під кутом 50° та 0°

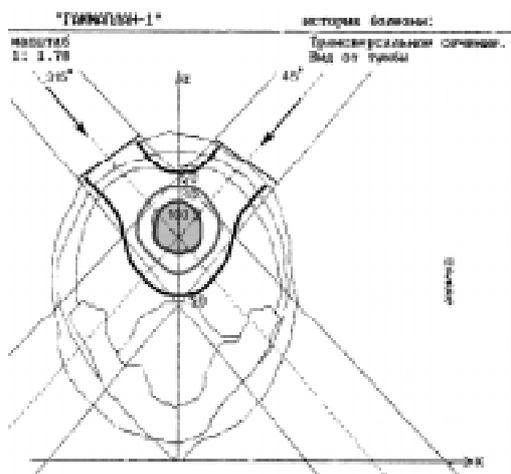


Рис. 14. Дозний розподіл при опроміюванні з двох задніх косих полів під кутом 45° та 315°, ВДП — 75 см, поле розміром 5×10 см

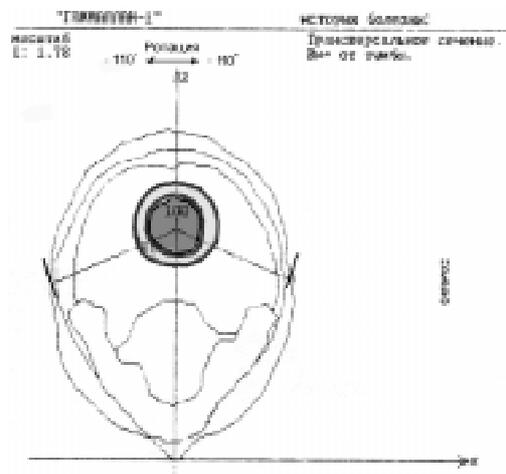


Рис. 15. Дозний розподіл при опроміюванні в ротатії, кут качання 220° (-110° та +110°), ВДВ — 75см, поле розміром 5×5 см

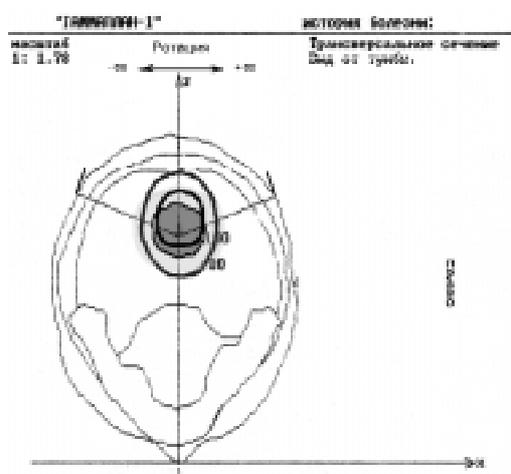


Рис. 16. Дозний розподіл при опроміюванні в ротатії, поле розміром 5×5 см, кут качання 120° (-60° та +60°)

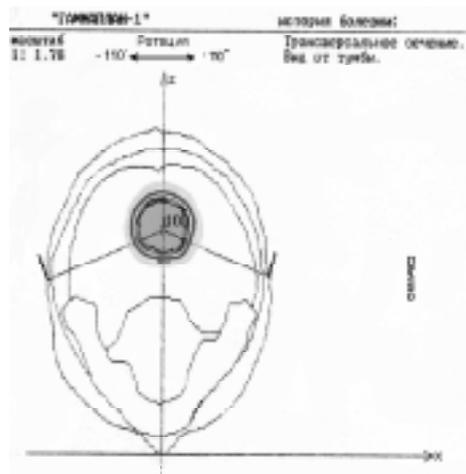


Рис. 17. Дозний розподіл при опроміюванні в ротатії, поле розміром 4×5 см, кут качання 220° (-110° і +110°)

ня. Після цього з'ясовували межі планованого об'єму мішені (Planning target volume — PTV) в залежності від ступеня інфільтративного росту окремих гістологічних форм пухлин, який включав GTV та CTV. Наприкінці, враховуючи гістологічну форму пухлини та її радіочутливість, визначали лікувальний та опромінюваний об'єми (Irradiated volume — IV).

Запропонована нами просторова оптимізація опромінювання з урахуванням відсутності чітких меж пухлин та інфільтративного характеру їх росту у хворих першої групи передбачала початок лікування з опромінення практично всього головного мозку полем 12–14×16–18 см в залежності від анатомо-топометричних даних (рис. 1а).

На другому етапі лікування з урахуванням того, що дифузний характер росту зазначених пухлин не дозволяє достеменно оцінити межі їх поширеності, поля зменшували до 3–4 см у напрямку здорової тканини (рис. 1б). Для підведення більш високих доз ми застосовували додаткові локальні поля, кількість і напрямки яких визначали у кожному випадку залежно від розмірів та локалізації патологічного осередку. Використання двох зустрічних передньо-задніх модифікованих полів (рис. 2) та двох передньо-бічних полів, розташованих під кутом 90° одне до одного (рис. 3), при такій локалізації пухлини призводить до не зовсім рівномірного розподілу поглинутої дози, при якому значні об'єми здорових тканин мозку опромінюються на рівні патологічного осередку.

Значно кращий розподіл дози як у самій пухлині, так і в навколишніх здорових мозкових тканинах, при такій локалізації патологічного осередку спостерігається при застосуванні трьох полів опромінення: двох зустрічних локальних бічних та одного переднього поля під кутами 0°, 90° і 270° (рис. 4). В такому варіанті лікування пухлина рівномірно охоплюється 100 %-вою ізодозою, а зона її субклінічного поширення — рівномірною 80 %-вою ізодозою. Навколишні неушкоджені мозкові структури отримують дозу не вище 20–50 % від сумарної дози в патологічному осередку.

Лікування високодиференційованих пухлин другої групи ми починали з опромінювання пухлини і здорових тканин на відстані 3–4 см від неї (рис. 5) та далі проводили поетапне зменшення полів до 1–2 см від пухлини (рис. 6).

Топографічне розташування пухлин в тканинах головного мозку вносить значні корективи в формування полів опромінення. Якщо на першому етапі можливе опромінювання патологічного осередку з двох бічних зустрічних полів, то на другому етапі для підведення радикальних доз необхідно змінювати їх напрямки. При цьому конформний розподіл дози опромінення буде значною мірою залежати як від кута нахилу полів опромінення, так і від їх розміру.

При застосуванні «гострих» кутів опромінення, наприклад 15° та 165° (рис. 7), новоутворів рівномірно не охоплюється 100 %-вою ізодозою і значний об'єм здорової мозкової тканини отримує сумарну

дозу на рівні патологічного осередку. У разі зменшення кута нахилу полів знижується поглинута доза в навколишніх тканинах мозку, але вона залишається досить нерівномірною в пухлині (рис. 8). Шляхом проведення дозиметричних розрахунків при застосуванні розробленої нами спеціальної розрахункової комп'ютерної програми опромінювання визначено, що оптимальним кутом нахилу полів при лікуванні такої периферично розташованої пухлини є кути 30° та 150°. При зазначеному варіанті радіотерапії вся пухлина рівномірно охоплена 100 %-вою ізодозою, а зона її субклінічного поширення повністю входить у межі 80 %-вої ізодози. Навколишні здорові мозкові тканини отримують не більше 20–30 % від загально підведеної сумарної осередкової дози (рис. 9).

Для формування конформного опромінювання, крім вибору кутів нахилу полів, важливо дібрати їх оптимальні розміри з урахуванням розмірів пухлини. Невиправдане збільшення розмірів полів призводить до невиправданого підвищення променевого навантаження на здорові навколишні мозкові тканини (рис. 10). Навпаки, необґрунтоване зменшення їх розмірів веде до зниження сумарної поглинутої дози в зоні ймовірного субклінічного поширення пухлини або різко нерівномірного розподілу дози в пухлині (рис. 11).

Хворі третьої групи опромінювалися за традиційною краніоспинальною методикою. Променеве лікування радіочутливих пухлин головного мозку з низьким ступенем злоякісності та поодинокими метастазів у мозок (четверта група) передбачало також застосування локальних полів опромінення. Вибір розмірів та кутів нахилу полів проводився диференційовано в залежності від розмірів та локалізації патологічного осередку. Як варіант ми використовували опромінювання з прямого та бічного полів на боці ураження (рис. 12). Зменшення кута нахилу бічного поля призвело до зміщення 100 %-вої ізодози до поверхні черепа (рис. 13).

Більш оптимальний просторовий розподіл поглинутої дози при зазначеній локалізації патологічного осередку створюється при опромінюванні двома задніми косими полями з кутом нахилу 45° та 315° до горизонтальної площини (рис. 14). Але найкращий збіг геометрії ізодозного поля з геометрією пухлини, за результатами індивідуальних дозиметричних розрахунків, створюється у разі ротаційного опромінювання з кутом качання 220° (–110° і +110°) та розміром поля 5×10 см. Вся пухлина рівномірно охоплена 100 %-вою ізодозою, а 80 %-ва ізодоза повністю охоплює зону її субклінічного поширення (рис. 15).

Зменшення кута качання з 220° до 200° та нижче, при тих же розмірах полів опромінення, призводить до зміщення центру максимальної дози опромінення ближче до поверхні. Наслідком цього є відсутність рівномірного опромінення патологічного осередку та субклінічних меж його розповсюдження (рис. 16). При іншому варіанті опромінення, коли кут качання залишається незмінним, а невиправдано

зменшується розмір поля, то 100 %-ва та 80 %-ва ізодоза концентруються ближче до центру пухлини. В такий ситуації пухлина опромінюється 100 %-вою ізодозою, а зона її субклінічного поширення отримує поглинуту дозу на рівні 50–60 % від СОД, що значно підвищує ризик виникнення рецидиву захворювання (рис. 17).

При наявності множинного метастатичного ураження головного мозку (хворі 5-ї групи) в об'єм опромінення включали практично весь головний мозок, з поетапним зменшенням розмірів полів в залежності від кількості та локалізації метастазів.

Переважає більшість хворих (98,4 %) добре перенесла ПЛ та отримала її за один етап. При наявності клінічних ознак підвищення внутрічерепного тиску, які не коригувалися збільшенням доз гормональних та дегідратуючих препаратів, лікування розподіляли на два етапи. Місцеві променеві реакції виявлялися у вигляді сухого епітеліту на шкірі меж полів опромінення.

Променева терапія з просторово-часовою оптимізацією дози, раціональний вибір кількості, розмірів та напрямку модифікованих полів опромінення дозволила підвищити СОД при лікуванні пухлин низького ступеня злоякісності з 56–60 Гр до 59,4–66 Гр (101,1–112,3 од. ЧДФ) та з 60–65 Гр до 70,4–76,8 Гр (113,2–118,5 од. ЧДФ) при лікуванні пухлин високого ступеня злоякісності без істотного збільшення ефективної дози в неушкоджених мозкових тканинах та без підвищення кількості променевих реакцій. Це дало змогу значно підвищити терміни життя хворих та його якість. Так, трирічне виживання після традиційного опромінювання з 29,2 % пацієнтів збільшилося до 36,9 % після гіперфракціонованого. При комбінованому лікуванні трирічне виживання збільшилось з 39,4 % при традиційному опромінювання до 51,5 % при модифікованому.

Отже, поліпшення результатів лікування хворих на злоякісні пухлини головного мозку можливе за рахунок більш широкого застосування модифікованих методик опромінювання.

Модифіковане ПЛ дозволяє підвищити дозовий діапазон на пухлину до 70,4–76,8 Гр, тим самим збільшити цитостатичний ефект на пухлину.

Гіперфракціоноване опромінювання з просторово-часовою оптимізацією дози підвищує середню тривалість життя хворих на 8–12 місяців і більше при всіх гістологічних формах пухлин мозку та дозволяє провести ПЛ в повному обсязі за один етап.

## Література

1. Розуменко В.Д., Главацкий А.Я., Хмельницький Г.В. // *Онкол.* — 2000. — Т.2, №4. — С. 275–281.
2. Efficace F., Bottomley A. // *Eur. J. Cancer.* — 2002. — Vol. 38 (14). — P. 1824–1831.
3. Лазарь Д.А. Гиперфракционированная лучевая терапия злокачественных опухолей головного мозга // *Матер. III з'їзду нейрохірургів України.* — Алушта, 2003. — С. 199–121.
4. Пилипенко М.І., Горбань Є.М., Мечев Д.С. // *УРЖ.* — 2001. — Т. VII, вип. №4. — С. 451–454.

5. Чеботарьова Т.І., Лазар Д.А., Івчук В.П. та ін. // *УРЖ.* — 2001. — Т.9, №2. — С. 207–208.
6. Gens M., Zorlu A.F., Atahan I.L. // *Radiother. Oncol.* — 2000. — Vol. 56. — P. 233–238.

М.І. Ломницька, Н.А. Володько

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького*

## **Активність ангиогенезу при раці яєчника: прогностичне значення, терапевтична мішень**

### **Angiogenesis activity in ovarian cancer: prognostic significance, treatment target**

Рак яєчника (РЯ) — найпоширеніша причина смерті пацієток із онкогінекологічними захворюваннями [1, 2]. Висока летальність зумовлена безсимптомністю перебігу захворювання, внаслідок чого у 75 % випадків РЯ виявляють у пізніх стадіях, що погіршує прогноз та результати лікування [3, 4]. Актуальним є визначення додаткових параметрів, які б характеризували ріст та агресивність РЯ, сприяли індивідуалізації та підвищенню ефективності лікування хворих. Одним з таких напрямків є вивчення ангиогенезу при раці яєчників, його механізмів та асоційованих із цим процесом терапевтичних мішеней, діагностичних і прогностичних параметрів [5, 6].

Пріоритетним напрямком останніх років є розробка антиангіогенної терапії злоякісних пухлин [7–9] специфічними інгібіторами ангиогенезу [8, 10] та цитостатиками [7, 11, 12]. Ми вивчали прогностичну цінність ступеня мікровазуляризації тканини РЯ для загального та 1-, 2-, 3- і 5-річного виживання пацієток та проаналізували доцільність застосування інтерферону- $\alpha 2b$  із антиангіогенною метою.

Клінічний матеріал зібрано від хворих на РЯ, що лікувалися протягом 1995–2005 рр. у Львівському державному онкологічному регіональному лікувально-діагностичному центрі.

Зразки пухлини були фіксовані у 10 %-вому формаліні та парафінізовані. Тканинні зрізи товщиною 4 мкм наносили на предметне скло і вкривали 0,5 %-вим желатином (Serva) із 0,4 %-вим  $K(Cr(SO_4)_2)$ . Скельця підсушували при 37 °С 12 год, депарафінізували та регідратували у серії ксилолів (I, II) по 5 хв та спиртів (96, 90, 80, 70, 50 %-вого) по 2 хв. Візуалізацію антигену фактора VIII проводили у 5 %-вому проназі (DAKO Corporation, Carpinteria CA, USA) у 0,05 М Tris-HCl буфері (рН 7,2 – 7,6) — 8 ± 1 хв. Ендогенну пероксидазу інгібували 3 %-вим пероксидом водню 5 ± 1 хв. Імуногістохімічне забарвлення проводили, використовуючи моноклональні антитіла до фактора VIII — фон Віллебрандта (DAKO) або до p53 (клон DO-7, DAKO) протягом 15–20 хв та за допомогою візуалізуючої системи LSABT2 System (DAKO). Зрізи дозбарвлювали гематоксиліном, промивали 37 мМ  $NH_4OH$  та заклеювали DAKO Faramount. Усі етапи виконували

при кімнатній температурі у вологій камері. Кількість мікросудин підраховували у 20 полях зору світлового мікроскопа при збільшенні  $\times 1350$ .

Показаннями для призначення ІФН- $\alpha 2b$  із антиангіогенною метою були ознаки прогресування хвороби на фоні проведення хемотерапії за схемою цисплатин + циклофосфамід, цисплатин + паклітаксел, карбоплатин + паклітаксел чи монотерапії паклітакселом.

Статистичне опрацювання даних проводили, користуючись комп'ютерною програмою Statistica 6.0.

Тканина РЯ характеризувалася неоднорідністю мікровазуляризації (МВ), на основі чого пацієнток було розподілено на групи із високим (ВМВ) та низьким (НМВ) ступенем МВ для наступної характеристики ангіогенезасоційованих параметрів [13–17].

Показано, що виживання пацієнток із РЯ залежить від ступеня МВ тканини первинної пухлини і при НМВ є вищим (рис. 1).

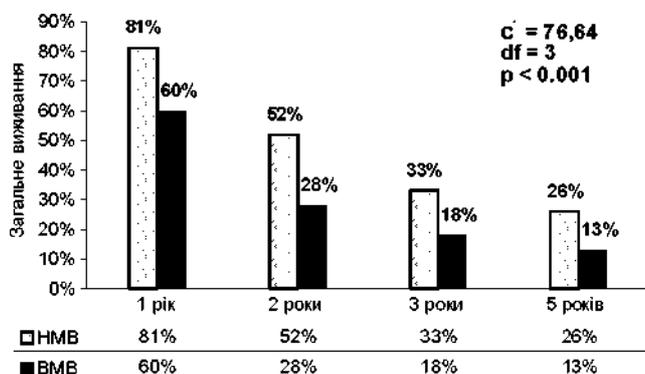


Рис. 1. Виживання пацієнток при НМВ та ВМВ тканини раку яєчника

Загальне виживання когорти із НМВ тканини РЯ є вірогідно вищим, ніж порівнюваної когорти із ВМВ тканини пухлини (рис. 2).

У мультіваріантному аналізі (пропорційних регресійних моделей ризику Кокса) визначена незалежна прогностична щодо загального виживання пацієнток із РЯ цінність таких параметрів, як стадія захворювання та ступінь МВ тканини пухлини (табл. 1), що може бути обґрунтуванням для застосування підходів антиангіогенної терапії.

Нами раніше показана висока антипроліферативна активність ІФН- $\alpha 2b$ , талідоміду, цисплатину, паклітакселу, циклофосфаміду у низьких дозах та сумісна антипроліферативна й проапоптотична дія ІФН- $\alpha 2b$  і талідоміду у низьких дозах щодо ендотеліоцитів мікросудин [18, 19], продемонстрована дія низьких доз досліджуваних препаратів, що може стати підставою для їх застосування у тривалому режимі із антиангіогенною метою без ризику виникнення побічних явищ.

У першому гінекологічному відділенні Львівського регіонального лікувально-діагностичного онкологічного центру зроблено перші спроби застосування

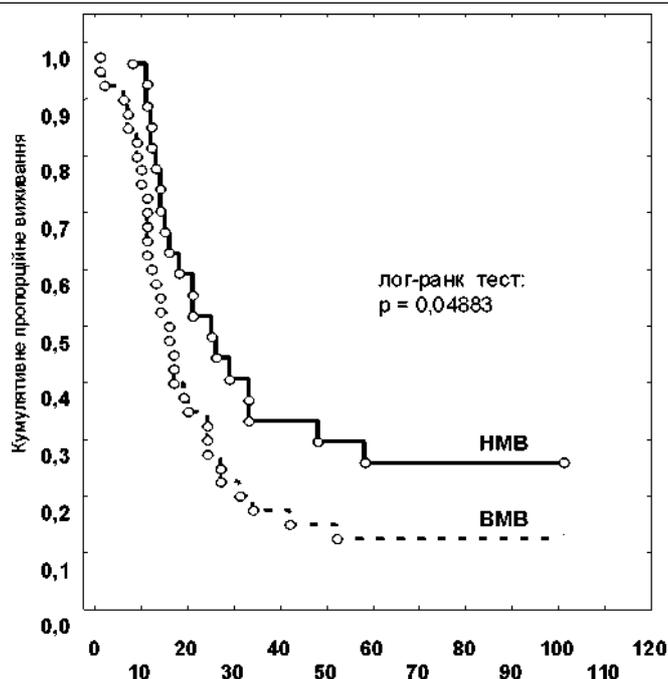


Рис. 2. Загальне виживання пацієнток із РЯ при різному ступені мікровазуляризації тканини пухлини (метод Каплана — Меєра)

Таблиця 1

Вірогідні прогностичні фактори, визначені мультіваріантним аналізом (пропорційні моделі ризику Кокса)

Варіант	Загальне виживання	
	рахунок	p
Мікровазуляризація ( $\geq 75$ )	0	0,0449
	1	
Стадія (FIGO)		
I	1	0,0358
III	3	0,4458
Неoad'ювантне лікування	0	0,6602
	1	
Вік ( $\geq 60$ років)	0	0,9717
	1	

низькодозової терапії ІФН- $\alpha 2b$  з антиангіогенною метою у 12 хворих із клінічно хеморезистентним РЯ. Режим введення лаферону — 1 млн МО дом'язово чи підшкірно 1 раз на день без перерви від моменту призначення. Такий режим обґрунтований теорією «метрономної» терапії, антиангіогенна спрямованість якої доведена низкою експериментальних та клінічних досліджень [7, 8, 11, 12]. Основні об'єктивні критерії ефективності застосовуваного антиангіогенного лікування лафероном такі: а) стабілізація та зниження концентрації СА-125 у плазмі крові; б) стабілізація та полегшення ознак кишкової непрохідності; в) стабілізація та зменшення асцити, зниження продукції асцитичної рідини; г) стабілізація росту та регресія пухлин у ділянці таза та черевній порожнині. Основні суб'єктивні критерії ефективності антиангіогенної

терапії лафероном: поліпшення загального стану, активності та самопочуття (із підвищенням величини індексу Карновського чи зниженням ступеня тяжкості стану за ВООЗ); покращення апетиту, сну, послаблення обстипаційного синдрому. Термін спостереження за пацієнтками, що отримували лаферон із антиангіогенною метою, від 24 до 3 міс. Група складалася з 12 осіб. Часткову ремісію та стабілізацію спостерігали у 4 хворих, стабілізацію — у 7 та прогресування — в 1. Основним побічним явищем при терапії лафероном був гіпертермічний синдром за типом гриппоподібного, який купірувався прийомом парацетамолу.

Для порівняння впливу на загальне та безрецидивне виживання пацієнок, які проходили антиангіогенну терапію лафероном, дібрано контрольну групу осіб із РЯ, у плані комбінованого лікування яких цей препарат не використовували. Показано (табл. 2), що 2- і 3-річне виживання вище в групі пацієнок, що отримували лаферон із антиангіогенною метою.

Таблиця 2

Виживання пацієнок із РЯ, що отримували лаферон із антиангіогенною метою

Лікування	Кількість пацієнок, що прожили, %		
	1 рік	2 роки	3 роки
Комбіноване + антиангіогенна терапія	71	50	29
Комбіноване*	80	20	0

Примітка. \* — комбіноване лікування: радикальне оперативне + ад'ювантне хемотерапевтичне + терапія рецидивів (хемотерапія).  $\chi^2 = 109,15$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,00001$ .

Методом Каплана—Меєра показано, що загальне виживання пацієнок, які в плані комбінованого лікування отримували лаферон із антиангіогенною метою, є вищим (рис. 3).

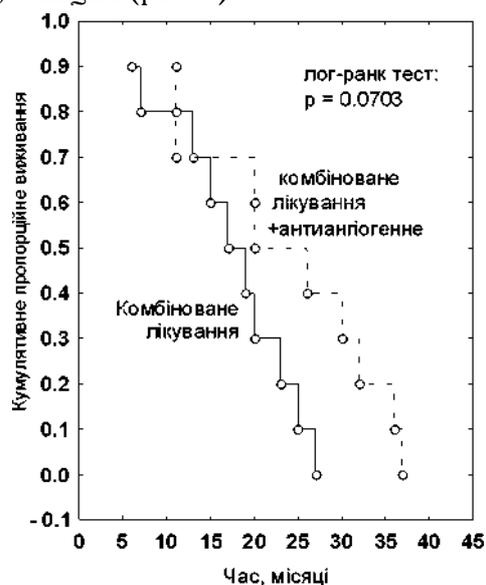


Рис. 3. Загальне виживання пацієнок із РЯ, у плані лікування яких використовували та не використовували лаферон із антиангіогенною метою

Суттєвою проблемою терапії злоякісних пухлин є розвиток хеморезистентності. Перевагою ендотеліальних клітин є генетична стабільність, завдяки якій антиангіогенна дія препаратів залишається незмінною навіть при набутті раковими клітинами хеморезистентності [12, 20]. Важливим є те, що комбінація цитостатика з антиангіогенними препаратами не обмежує доступ першого до злоякісних клітин та супроводжується кращим терапевтичним ефектом [21]. Зокрема, продемонстровано, що антиангіогенні препарати знижують трансудацію рідини в пухлину, внаслідок чого знижується внутріпухлинний тиск, що поліпшує доступ цитостатика до злоякісних клітин [10]. Призначення лаферону із антиангіогенною метою супроводжувалося у 58 % випадків стабілізацією процесу та у 33 % — стабілізацією з ознаками ремісії зі збільшенням загального виживання пацієнок на 10 місяців та поліпшенням суб'єктивно підтвердженої пацієнтками якості життя, що вказує на доцільність використання антиангіогенного підходу у комбінованому лікуванні РЯ. Чутливим об'єктивним критерієм ефективності оперативного, хемотерапевтичного лікування РЯ, а також маркером розвитку рецидивів цього захворювання є профіль концентрації пухлиноасоційованого маркера СА-125 у плазмі крові пацієнок [22]. Ми спостерігали, що концентрація СА-125 — об'єктивний критерій моніторингу пацієнок із РЯ, яким проводять антиангіогенну терапію.

Таким чином, ступінь мікрораскуляризації тканини РЯ є фактором прогнозу (визначеним одно- та багатопоказниковим методом) загального та 1-, 2-, 3- і 5-річного виживання пацієнок даного контингенту. Високий ступінь мікрораскуляризації тканини РЯ (більше 75 мікросудин у 20 полях зору ( $\Gamma$  1350)) визначає гірший прогноз для пацієнок, ніж низький. Застосування з антиангіогенною метою інтерферону- $\alpha 2b$  (лаферону) у дозі 1 млн МО/день підшкірно чи дом'язово протягом тривалого часу у плані комбінованого лікування клінічно хеморезистентного РЯ підвищує загальне та 2- і 3-річне виживання хворих.

## Література

1. Boring C.C., Squires T.S., Tong T. // *CA Cancer J. Clin.* — 1994. — Vol. 44. — P. 7–26.
2. Abdollahi T. // *Vitam. Horm.* — 2004. — Vol. 67. — P. 347–364.
3. *Principle and Practice of Gynecologic Oncology* / Edited by William J. Haskins, Carlos A. Perez, Robert C. Young. — 2<sup>nd</sup> ed., 1997. — 1087 p.
4. *Онкогинекология: Руководство для врачей* / Под ред. З.Ш. Гулятуждиной и М.К. Михайлова. — М.: МЕДпресс, 2000. — 384 с.
5. Bamberger E.S., Perrett C.W. // *J. Clin. Pathol.: Mol. Pathol.* — Vol 2002. — 55. — P. 348–359.
6. Paley P.J. // *Curr. Oncol. Rep.* — 2002. — Vol. 4, № 2. — P. 165–174.
7. Folkman J. // *Forum.* — 1999. — Vol. 9, № 3. — P. 59–62.
8. Mross K. // *Drug Resist. Updat.* — 2000. — Vol. 3. — P. 223–235.
9. Sone S. // *Gan to Kagaku Ryoho [Jap. J. of cancer and chemother.]*. — 2000. — Vol. 27, № 8. — P. 1117–1126.
10. Kerbel R., Folkman J. // *Nat. Rev.* — 2002. — Vol. 2. — P. 727–741.

11. Hanahan D., Bergers G., Bergsland E. // *J. of Clin. Cancer Investig.* — 2000. — Vol. 105. — P. 1045–1047.
12. Kerbel R., Kamen B.A. // *Nature Reviews.* — 2004. — Vol. 4. — P. 423–436.
13. Alvarez A.A., Krigman H.R., Whitaker R.S. et al. // *Clin. Cancer Res.* — 1999. — Vol. 5, № 3. — P. 587–591.
14. Wang Z., Wang H., Lin W. // *J. Tongji Med. Univ.* — 2000. — Vol. 20, № 2. — P. 172–174.
15. Raspollini M.R., Amunni G., Villanucci A. et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2004. — Vol. 14. — P. 815–823.
16. Abulafia O., Triest W.E., Sherer D.M. // *Amer. J. of Obstetr. and Gynecol.* — 1997. — Vol. 177, № 3. — P. 541–547.
17. Nakayama K., Kanzaki A., Takebayashi Y. et al. // *Cancer Lett.* — 2001. — Vol. 170, № 2. — P. 161–167.
18. Lomnytska M.I., Volodko N.A., Souchelnytskyi S.I. et al. // *Experiment. Oncol.* — 2003. — Vol. 25, № 4. — P. 252–255.
19. Ломницька М.І., Володько Н.А., Сушельницький С.І., Білинський Б.Т. // *Здоров'я жінки.* — 2003. — Т. 4, № 16, ч. 2. — С. 28–31.
20. Browder T. et al. // *Cancer Res.* — 2000. — Vol. 60. — P. 1878–1886.
21. Wildiers H., Guetens G., De Boeck G. et al. // *Brit. J. of Cancer.* — 2003. — Vol. 88, № 12. — P. 1979–1986.
22. Tuxen M.K., Soletormos G., Dombernowsky P. // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2002. — Vol. 62, № 3. — P. 177–188.

В.М. Лукашенко, А.І. Ніколаєва,  
О.М. Тимошенко, Л.О. Лимар

*Полтавський обласний клінічний онкологічний диспансер*

### **Особливості бюджетування відділень променевої терапії** **The peculiarity of financial supply of radiotherapy departments**

Технологічне забезпечення променевої терапії (ПТ) є оптимальним при оснащенні медичних закладів джерелами іонізуючого випромінювання (ДІВ), і допоміжним обладнанням, організації роботи з його ефективною експлуатації та забезпечення, гарантії безпеки хворих та персоналу.

У зв'язку із переходом фінансування медичних закладів через Держскарбницю актуальним є питання своєчасного внесення до бюджету додаткових коштів для забезпечення роботи відділень ПТ. Це пояснюється особливостями обслуговування апаратів для ПТ, вимірювальних приладів та вимогами радіаційної безпеки, пов'язаними зі своєчасною заміною ДІВ, профілактичним і капітальним ремонтами апаратів.

З метою нормального функціонування відділень ПТ необхідно за 1 рік до майбутньої перезарядки апаратів передбачити витрати для своєчасної заміни та заховання відпрацьованих ДІВ. Оскільки в Україні єдиним постачальником ДІВ для гамма-терапевтичних апаратів та ДІВ низької активності є УНВП «Ізотоп», ціни на них передбачувані. При проведенні робіт із заміни ДІВ користуються послугами інших організацій (розвантаження та завантаження контейнерів з ДІВ — послуги автокрана), що потребує додаткових витрат.

Обслуговування гамма-терапевтичних апаратів можуть здійснювати кілька фірм, тому тендер на проведення робіт необхідно провести заздалегідь, щоб на час планування бюджету була визначена вартість такого обслуговування. Це стосується й витрат на проведення атестації гамма-терапевтичних апаратів, для їх технічного обслуговування, залежно від умов складеного договору, необхідно планувати витрати для придбання  $^{96}_{0}$  етилового спирту.

При закупівлі нової техніки дуже складно запланувати необхідні кошти, оскільки більшість приладів та апаратів виробляються не в нашій державі.

З 2004 року в Україні почала діяти програма безкоштовної технічної допомоги у межах Програми зниження радіологічної небезпеки Міністерства енергетики США, згідно з якою створено систему фізичного захисту радіоактивних матеріалів. Але за умовами договору безкоштовне обслуговування охоронної сигналізації здійснюється тільки 1 рік. Для забезпечення функціонування сигналізації у подальшому необхідно планувати витрати медичної установи з урахуванням цього фактора.

Ще доцільно передбачити кошти на поштові витрати для пересилання індивідуальних дозиметрів, проведення паспортизації вентиляційних систем (1 раз на 3 роки), транспортні витрати на перевезення приладів до установ, які здійснюють перевірку вимірювальної техніки.

Своєчасне та обґрунтоване планування коштів для внесення до бюджету медичного закладу з урахуванням особливостей роботи відділень ПТ є необхідне, аби забезпечити нормальне функціонування цих підрозділів.

В.Л. Лыхенко, Л.А. Наний, А.В. Балагур,  
В.В. Ефтодій

*Институт онкологии Республики Молдова (Кишинев)*

### **Лучевое лечение метастазов рака предстательной железы при различных режимах фракционирования** **Radiotherapy for prostate cancer metastases at various fractionation regimens**

По данным литературы и наших собственных наблюдений больных раком простаты (РП), метастазы в кости выявляются в среднем через 1–1,5 года после проведенного радикального комбинированного лечения.

Поэтому актуальной остается проблема палиативной терапии болевого синдрома у данной категории больных. Целью настоящего исследования стало выявление преимуществ предложенных методов лучевой терапии в сравнении с общепринятыми методами.

Нами было проведено лечение 52 больных РП с прогрессирующим заболеванием и метастазами в кости. Основная группа включала 29 пациентов, которым проводилось лучевое лечение средними и крупными фракциями по 3–5 Гр 5 фракций в неделю до суммарной очаговой дозы 30–39 Гр, а 23 пациентам (контрольная группа) — классическим фракционированием по 2 Гр 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы 40–60 Гр. Эта группа включала ослабленных пожилых пациентов с выраженной сопутствующей патологией и лейкопенией. В основной группе анальгезирующий эффект наблюдался у 18 больных (74 %) и наступал быстрее: в среднем на 4–7-й день облучения. У данной категории пациентов отмечалось также улучшение общего состояния и функциональное восстановление движений в конечностях. При контрольном рентгенологическом исследовании наблюдалось полное или частичное восстановление костной структуры.

У 6 больных (26 %) лечение не дало эффекта — характер болей не изменился и рентгенологически в динамике отмечалось прогрессирование заболевания.

Исходя из вышеуказанного мы пришли к выводу, что использование режимов среднего и крупного фракционирования по 3–5 Гр в день позволяет достичь более быстрого и стойкого анальгезирующего эффекта с восстановлением костной структуры и функции конечностей.

А.С. Марандюк

*Институт онкологии Республики Молдова  
(Кишинев)*

### **Динамическое фракционирование при лучевой терапии плоскоклеточного рака головы и шеи**

### **Dynamic fractionation of radiation therapy for squamous cell head and neck cancer**

Моделирование распределения дозы при лучевом лечении злокачественных опухолей занимает радиотерапевтов и радиобиологов с тех пор, когда была выяснена разница в радиочувствительности здоровых и опухолевых тканей. В этой связи появилась перспектива индивидуализации лучевой терапии (ЛТ) по морфологической структуре опухоли, диагностированному опухолевому объему, характеру роста и локализации злокачественного процесса [1–3].

Настоящая работа посвящена клинической оценке эффективности и возможностей одной из методик динамического фракционирования при лечении опухолей головы и шеи.

Данный режим фракционирования был разработан и применен впервые в НИИ Медицинской Радиологии АМН России. Концептуальной базой для схемы распределения дозы стала математическая модель оптимизации ЛТ, разработанная В.К. Ивановым (1986) [4] на основе концепции восстановления тканей после лучевого повреждения, выдвинутой Блэйром и Дэвитсоном в 1959 году.

Был проведен сравнительный анализ результатов лечения 70 больных с различными локализациями опухолей головы и шеи. У 39 из них лечение осуществлено традиционным фракционированием дозы, они составили контрольную группу, а 31 больному выполнено лечение динамическим фракционированием дозы, эта была основная группа. Несмотря на то, что по локализации, форме роста, стадии по критерию Т и морфологической картине группы больных практически не отличались, последняя была выбрана главным фактором, свидетельствующим о результате ЛТ. Распределение больных по морфологической структуре опухоли представлено в табл. 1.

Лучевое лечение: в контрольной группе подводилось РОД — 2,0 Гр в день, 5 раз в неделю до СОД 60–65 Гр (ВДФ — 100–110). Первый этап ЛТ предусматривал подведение СОД 40 Гр (ВДФ — 65) с последующим двухнедельным перерывом, после которого оценивался непосредственный клинический эффект и решался вопрос о дальнейшей тактике лечения.

В основной группе дневная очаговая доза значительно варьировала — от 1,5 до 7,0 Гр. Суммарная очаговая доза, подводимая в течение 4 недель, составила 55,5 Гр. Лечение данной группы больных планировалось с учетом перерывов в субботу и воскресенье. При дневной дозе более 2 Гр, ее подводили в виде 2 фракций с интервалом 4–5 часов. Эффективность лечения оценивали спустя 2 недели после подведения радикальной дозы, которая составляла по ВДФ 115 ед.

Больным с пораженными регионарными лимфатическими узлами осуществляли облучение всей шеи до СОД 40 Гр и прицельно на пораженные лимфоузлы до СОД 50–55 Гр [5].

Непосредственные результаты оценивали по степени регрессии опухоли, в контрольной группе боль-

*Таблица 1*

*Распределение больных в зависимости от морфологической картины режима фракционирования*

Фракционирование дозы	Плоскоклеточный рак, n (%)		Всего больных, n
	ороговевающий	неороговевающий	
Традиционное	18 (46,2)	21 (53,8)	39
Динамическое	15 (48,4)	16 (51,6)	31
Всего	33 (47,1)	37 (53,9)	70

Сравнительная оценка опухолевой регрессии в зависимости от морфологической картины опухоли

Фракционирование дозы	Плоскоклеточный рак, n (%)						Всего больных, n
	ороговевающий			неороговевающий			
	регрессия полная	более 50%	менее 50%	регрессия полная	более 50%	менее 50%	
Традиционное	1 (2,6)	13 (33,3)	4 (10,3)	2 (5,1)	18 (46,2)	1 (2,6)	39
Динамическое	4 (12,9)	9 (29,0)	2 (6,5)	3 (9,7)	13 (41,9)	0	31
Всего	5 (7,1)	22 (31,4)	6 (8,6)	5 (7,1)	31 (44,3)	1 (1,4)	70

ных после 40 Гр, а в основной — по окончании подведения всей запланированной дозы после стихания лучевых реакций. Результаты проведенной ЛТ в зависимости от морфологической структуры опухоли приведены в табл. 2.

Исходя из представленных данных, можно утверждать, что динамическое фракционирование повышает процент полной регрессии опухоли от 2,6 (1 больной контрольной группы) до 12,9 % (4 больных основной группы) в случае плоскоклеточного ороговевающего рака и с 5,1 до 9,7 % соответственно в случае плоскоклеточного неороговевающего рака. Также отмечено уменьшение отрицательных результатов от 10,3 до 6,5 % при ороговевающем раке и с 2,6 до 0 % при неороговевающем раке ( $p < 0,05$ ).

Анализ характера и частоты лучевых реакций показал, что в контрольной группе у 20 (51,3 %) больных развился островково-пленчатый эпителиит, тогда как в основной — у 26 (83,9 %) ( $p < 0,05$ ). Длительность лучевых реакций в основной группе составила не более 7 дней у всех больных, в то время как в контрольной группе у 32 пациентов они длились 7–14 дней, а у 7 — более 14 дней.

Таким образом, курс динамического фракционирования, несмотря на радикализм подведения дозы порядка 55,5 Гр, является относительно щадящим по сравнению с традиционным облучением и ведет к сокращению сроков основного эффективного лечения больных.

Более выгодное пространственное распределение дозы облучения ведет к увеличению числа случаев полной регрессии опухоли как при плоскоклеточном ороговевающем, так и при неороговевающем раке. Динамическое фракционирование дозы облучения также значительно сокращает процент отрицательных результатов ЛТ (число случаев регрессии опухоли менее 50 % при традиционном фракционировании дозы составило 12,9 %, больных в группе с динамическим фракционированием — 6,5 %).

Несмотря на более выраженные лучевые реакции, темп регрессии последних более быстрый, чем в группе с традиционным распределением дозы, что подтверждает сохранение восстановительного потенциала здоровых тканей после проведения динамического фракционирования дозы.

Это свидетельствует о перспективности и необходимости дальнейшего совершенствования простран-

ственно-временной оптимизации ЛТ при лечении опухолей головы и шеи с целью повышения эффективности как одной ЛТ, так и в комбинации с другими методами лечения.

### Литература

1. Мардынский Ю.С., Андреев В.Г. Новый подход к лучевой терапии рака гортани // Матер. II ежегод. рос. онкол. конф. «Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей». — М., 1998, 8–10 дек.
2. Козлов А.П., Акимов А.А. // *Вопр. онкол.* — 1983. — Т. 29, № 11. — С. 105–116.
3. Cox J.D., Rajak T.F., Marcial V.A. // *Inter. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1990. — Vol. 18, № 3. — P. 515–521.
4. Иванов В.К. Математическое моделирование и оптимизация лучевой терапии опухолей. — М.: Энергоатомиздат, — 1986. — С. 5–10.
5. Марандюк А.С. Использование динамического фракционирования дозы и радиомодифицирующих средств в лучевой терапии рака слизистой оболочки носа и околоносовых пазух: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Обнинск, 1988. — С. 4–7.

Ю.С. Мардынский, Д.Ю. Семин,  
В.С. Медведев, Б.М. Втюрин,  
И.А. Гулидов, В.И. Пличко, П.А. Исаев,  
М.У. Раджапова, Д.Н. Дербугов

Государственное учреждение Медицинский радиологический научный центр РАМН (Обнинск, Россия)

### Комплексное лечение рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки Complex treatment for cancer of oral and oropharyngeal mucosa

Проблема лечения рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки (РСРР) все еще далека от разрешения. Анатомические и функциональные особенности строения челюстно-лицевой области, склонность злокачественных новообразований этой локализации к быстрому инфильтративному росту, раннее метастазирование в лимфатические узлы (ЛУ) шеи обуславливают тяжелое течение заболевания и создают значительные трудности в лечении [1, 2].

Основным, наиболее доступным и одним из самых распространенных методов лечения рака органов головы и шеи в настоящее время является лучевой. Вместе с тем сравнительно низкие показатели местного эффекта лечения и выраженные лучевые реак-

ции в ходе проведения конвенциональной лучевой терапии (ЛТ) диктуют необходимость поиска новых подходов к этому методу [2–4].

В течение последних десятилетий в процессе разработки новых методик комбинированного лечения велся поиск наиболее активных противоопухолевых препаратов (в том числе цисплатина и 5-фторурацила). В настоящий момент это одно из наиболее часто используемых сочетаний химиопрепаратов в комплексной терапии плоскоклеточного РСРР [1–4].

В клинике МРНЦ РАМН — с ноября 1999 г. по декабрь 2002 г. 102 больным РСРР в возрасте 17 — 77 лет (71 мужчина, 31 женщина) проведено химиолучевое лечение. У 88 (86,3 %) пациентов опухоли были первичными и у 14 (13,7 %) рецидивными. Местнораспространенные новообразования, соответствующие III и IV стадиям, наблюдались у 57 (55,9 %) больных. Метастазы рака в регионарных ЛУ шеи были выявлены в 37 (36,3 %) случаях. В соответствии с проведенными методами лечения все больные были разделены на три клинические группы. В I группе 9 (8,8 %) больным проведена внутритканевая нейтронная терапия в комбинации с одновременной полихимиотерапией (ПХТ), СОД составила 7–8 Гр. Во II группе 17 (16,7 %) больным нейтронная терапия проводилась в сочетании с дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) в комбинации с одновременной ПХТ, СОД нейтронов варьировала от 3,5 до 5,0 Гр, а СОД ДЛТ составила 38–44 Гр. В III группе 76 (74,5 %) пациентам был проведен курс ДЛТ в режиме дневного дробления дозы в комбинации с ПХТ, СОД составила преимущественно 60 Гр. В схеме ПХТ применялись два препарата — цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> и 5-фторурацил 3000 мг непрерывно в течение 72 часов.

Непосредственно после завершения химиолучевой терапии отмечено незначительное снижение средних показателей количества лейкоцитов, эритроцитов и концентрации гемоглобина у больных всех исследуемых групп. На различных этапах химиолучевого лечения лейкопения 1-й степени по классификации ВОЗ отмечалась у 14 (13,7 %), 2-й степени — у 11 (10,8 %) и 3-й степени — у трех (2,9 %) больных. Снижение концентрации гемоглобина ниже 100 г/л (2-я степень токсичности) после завершения химиолучевой терапии отмечено только у 2 (1,9 %) человек. Основным проявлением токсичности были тошнота и рвота различной степени выраженности, которые отмечались в 82 случаях (80,4 %). Наиболее серьезным осложнением явилось в одном наблюдении развитие острой язвы луковицы двенадцатиперстной кишки после проведения второго цикла ПХТ.

Средняя продолжительность динамического наблюдения за больными в изучаемых группах составила 19,1 мес. в диапазоне от 3 до 40 мес.

В группе I полной регрессии опухоли удалось достичь у 100 % больных. Все больные этой группы живы, рецидивов первичной опухоли не отмечено.

В группе II у 16 (94,1 %) из 19 пациента была достигнута полная регрессия и у 1 — стабилизация первичной опухоли. Полная регрессия метастазов в ЛУ шеи отмечена у 2 (33,3 %) из 6 больных, частичная у — 1 (16,7 %), и у 3 (50,0 %) получен эффект в виде стабилизации метастатического процесса. В течение первого года наблюдения от прогрессирования основного заболевания умерло 3 человека. Причем в одном наблюдении рецидив первичной опухоли сопровождался рецидивом метастазов в ЛУ шеи. Причиной смерти 2 других больных послужили рецидивы регионарных метастазов при клинически полном излечении первичной опухоли. Таким образом, в исследуемой группе больных прослеживается отчетливая связь между наличием метастатического поражения регионарных ЛУ и отдаленными результатами лечения. Показатели выживаемости у больных без метастазов оказались значимо выше и составили в течение 3 лет 100 % ( $p < 0,01$ ). Лишь половина пациентов с регионарными метастазами пережили один год.

В группе III полная регрессия опухоли достигнута у 63 (82,9 %) и частичная у 11 (14,5 %) из 76 больных. У 2 (2,6 %) получен эффект в виде стабилизации опухоли. Общий ответ на лечение в этой группе составил 97,4 %. В процессе динамического наблюдения рецидивы опухоли выявлены в 12 (15,8 %), а рецидив метастазов в ЛУ шеи — в 8 (10,5 %), причем в 4 наблюдениях рецидив опухоли сопровождался регионарным рецидивом и в 2 — отдаленным метастазированием в легкие и кости. У 11 больных рецидивы выявлены в течение первого года наблюдения, и у 5 — в течение второго.

Полная регрессия опухоли после окончания лечения достигнута у 88 (86,3 %), частичная у 11 (10,8 %) и стабилизация у 3 (2,9 %) человек. Сумма полных и частичных регрессий составила 97,1 %. В различные сроки наблюдения рецидив первичной опухоли отмечен у 13 (12,7 %) больных, а рецидив метастазов в ЛУ шеи — у 11 (10,8 %). Причем, в 5 наблюдениях рецидив в области первичной опухоли сопровождался рецидивом в зоне регионарного метастазирования. В процессе динамического наблюдения от прогрессирования основного заболевания умерло 15 (14,7 %) больных.

Трехлетняя общая выживаемость, рассчитанная путем построения таблиц дожития (актуриальным методом), независимо от локализации, степени распространения опухолевого процесса и методики лечения, составила  $85,9 \pm 3,5$  %.

Статистически значимых отличий в показателях выживаемости в зависимости от локализации опухоли не получено. Так, при раке языка и опухолях дна полости рта трехлетняя выживаемость составила —  $83 \pm 6,9$  % и  $88,5 \pm 6,3$  %, а при раке слизистой оболочки щеки и ротоглотки —  $80 \pm 18$  % и  $82,3 \pm 6,6$  %, соответственно. Сравнительная оценка общей трехлетней выживаемости в зависимости от стадии опухолевого процесса выявила тенденцию к снижению показателей выживаемости при стадии, со-

ответствующей символу IV, и рецидивных новообразованиях. Общая трехлетняя выживаемость тех больных, у которых в результате химиолучевой терапии достигнута полная регрессия опухоли, была почти в два раза выше выживаемости больных с частичной регрессией —  $90,6 \pm 3,2\%$  и  $54,5 \pm 1,5\%$ , соответственно.

Таким образом, сопоставление и анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения, токсических проявлений и осложнений показали, что внутритканевая нейтронная терапия источниками  $^{252}\text{Cf}$ , ДЛТ и одновременная ПХТ при лечении больных плоскоклеточным РСРР демонстрируют достаточно высокую эффективность при низкой токсичности и хорошей переносимости. Кроме того, одновременная химиолучевая терапия по своей эффективности не уступает результатам других исследователей, использующих хирургическое вмешательство, комбинированный и другие методы терапии, не вызывая при этом функциональных и косметических нарушений, что позволяет считать ее рациональным методом лечения довольно тяжелой по течению и прогнозу группы больных.

Методики одновременной ПХТ цисплатином и 5-фторурацилом, внутритканевой нейтронной терапии и ДЛТ позволяют проводить эффективное лечение больных РСРР. Общая трехлетняя выживаемость независимо от локализации, степени распространения опухолевого процесса и методики лечения составила  $85,9 \pm 3,5\%$ . Наличие метастазов в ЛУ шеи и степень регрессии опухоли в процессе лечения являются основными факторами, негативно влияющими на отдаленные результаты лечения.

### Литература

1. Воробьев Ю.И., Бяхов М.Ю., Гарбузов М.И. и др. // *Рос. онкол. журн.* — 1999. — № 2. — С. 39–42.
2. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. // *Там же.* — 2000. — № 1. — С. 48–55.
3. Fu K.K., Pajak T.F., Trotti A. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Diol. Phys.* — № 48. — P. 7–16.
4. Vokes E.E., Haraf D.J., Kies M.S. // *Semin. Oncol.* — 2000. — № 27. — P. 34–38.

Д.С. Мечев, Г.П. Олійніченко,  
О.І. Авраменко, Н.І. Полякова,  
В.М. Крушинський

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

*Київська міська онкологічна лікарня*

### **Ад'ювантна радіонуклідно-медикаментозна терапія хворих на рак грудної залози**

### **Adjuvant radionuclide-drug therapy for breast cancer**

У структурі онкологічної захворюваності в світі значна питома вага припадає на нозологічні форми, що часто супроводжуються множинними метастазами в кістки.

Метою даної роботи стало формування нової схеми ад'ювантного лікування хворих на рак грудної залози (РГЗ) за допомогою хеморадіонуклідної та медикаментозної терапії.

Характеристика фармацевтичних препаратів:

а) бонефос — інгібітор резорбції кісток, який належить до групи бісфосфонатів (клодронат). Селективна дія зумовлена високою тропністю бісфосфонатів до мінеральних компонентів кісткової тканини. Пригнічує активність остеокластів, зменшуючи резорбцію кісткової тканини.

Показання:

метастази злоякісних пухлин у кістки (переважно остеолітичного характеру) і мієломна хвороба;

гіперкальціємія, зумовлена злоякісними пухлинами і дистрофічними процесами.

б) зомета (золендронат) — бісфосфонат-інгібітор резорбції кісткової тканини. Належить до нового класу високоефективних бісфосфонатів з вибірковою дією на кістки. В *in-vivo* дослідженнях встановлено великий ступінь інгібування проліферації остеобластів, а також синергічний цитостатичний ефект з протипухлинними препаратами (пряма цитотоксична активність).

Показання:

остеолітичні, остеобластичні і змішані кісткові метастази та остеолітичні осередки при мієломній хворобі; гіперкальціємія, зумовлена злоякісними пухлинами.

в) золадекс — синтетичний аналог природного гонадотропін-релізінг гормону (ГнРГ). При постійному лікуванні препарат інгібує виділення гіпофізом ЛГ, що веде до зниження концентрації тестостерону в крові у чоловіків і концентрації естрадіолу в сироватці крові у жінок (гормональна кастрація). Дуже важливо, що ефект має зворотний характер після відміни гормонотерапії.

Показання до лікування:

раку передміхурової залози;

РГЗ у жінок репродуктивного віку і періоду пременопаузи;

ендометріозу;

фіброми матки.

г) фемара — нестероїдний інгібітор ароматази (системи естрогенів), протипухлинний препарат. У жінок у постменопаузі естрогени утворюються за участю ферменту ароматази, який перетворює синтезовані в надниркових залозах андрогени (андростендіон і тестостерон) на естрон і естрадіол. Тим самим за допомогою специфічного інгібування ферменту ароматази можна досягти пригнічення біосинтезу естрогенів у периферичних і пухлинних тканинах.

Показання:

як препарат першої лінії терапії поширених форм РГЗ у жінок у постменопаузі;

лікування поширених форм РГЗ у жінок у постменопаузі, які отримували раніше терапію антиестрогенами.

д) етіол (аміфостин) — цитопротекторний препарат широкого спектра дії. Цей тіофосфат справляє

захисну дію на непухлинні клітини від цитотоксичних ефектів ДНК-зв'язаних хемотерапевтичних препаратів; різко зменшує вірогідність виникнення гемато-, нефро-, кардіо-, нейро- та ототоксичних реакцій при хемопроменевої і нуклідній терапії.

**Показання:**

профілактика гемотоксичної дії хемопроменевої терапії;

нефро-, нейро-, кардіо-, ототоксичності при використанні препаратів платини;

підвищення ступеня толерантності тканин при поєднанні ХПТ і радіонуклідної терапії.

е) кселода (капецитабін) — протипухлинний препарат для прийому per os. Це похідний фторпіримідину карбонату, який активується в тканинах пухлин з селективною цитостатичною дією. Тільки in vivo кселода перетворюється (у тканинах пухлин під дією пухлинного антигенного фактора тимідинфосфорилази) на 5-фторурацил (5-ФУ). Ця перевага препарату зводить до мінімуму системну дію 5-ФУ на здорові тканини організму. Після перорального прийому кселоди концентрація 5-ФУ в пухлинних тканинах у 3–4 рази більша, ніж у прилеглих здорових органах і тканинах.

**Показання:**

комбінована терапія локальнопоширеного чи метастазуючого РГЗ, включаючи випадки низької ефективності хемотерапії препаратами антрациклінового ряду;

монотерапія локальнопоширеного або метастазуючого РГЗ при неефективності терапії таксанами чи препаратами антрациклінового ряду;

терапія першої лінії раку товстої кишки.

*Клінічні спостереження і методи оцінки ефективності терапії.*

За схемою з використанням вищезазначених препаратів проліковано 21 хвору на РГЗ без наявності метастазів у кістки: 1 пацієнтку — в 2001 р., 3 — 2002, 5 — 2003, 8 — 2004 і 4 — протягом 2005 р.

Вік хворих: 40–45 років — 3 особи, 46–50 — 8, 51–55 — 6, понад 55 р. — 4.

Згідно зі стадіями захворювання: Іа стадія (Т2N0M0) — 2; Іб стадія (Т3N1M0) — 14; ІІа стадія (Т3N0M0) — 5 пацієнток.

Терміни проведення ад'ювантної радіонуклідно-медикаментозної терапії складають близько 12 місяців (у 2 етапи) за такою схемою:

**І етап.** Радіонуклідну терапію починають через 3 тижні після класичного лікування РГЗ — хірургічного та післяопераційної дистанційної променевої терапії за радикальною програмою. Для цього використовують  $^{89}\text{Sr}$ -хлорид виробництва «Полатом» активністю 148 МБк (4мКі) — разове внутрішнє введення. З метою зменшення токсичної дії радіонуклідної і наступної хемотерапії всім хворим перед початком  $^{89}\text{Sr}$ -терапії шляхом внутрішньої інфузії вводять препарат «Етіол» (аміфостин) у дозі 500 мг. Тривалість І етапу — 2 тижні.

**ІІ етап.** Медикаментозну терапію починають через 2–3 тижні після закінчення радіонуклідної терапії з  $^{89}\text{Sr}$  і етіолом.

Жінкам у менопаузі призначають щоденний прийом фемари по 2,5 мг терміном на 1 рік, а пацієнткам репродуктивного віку чи періоду пременопаузи — золодекс по 3,6 мг 1 раз на місяць терміном на 1 рік. Тобто тривалість гормонотерапії складає 1 рік.

Відповідно до гормонотерапії всі хворі отримують лікування з використанням бісфосфонатів. Спочатку призначається зомета (по 4 мг 1 раз на місяць) — 4–5 введень, перше з них інфузійно через 2–3 тижні після завершення радіонуклідної терапії. Разом із зометою хворі щоденно отримують таблетки кальцеїну.

Крім цього, через 2 тижні по закінченні радіонуклідної терапії всім пацієнткам проводять 150-денний курс хемотерапії із кселодою за такою схемою.

Спершу призначають препарат для перорального введення по 500 мг (2 табл. вранці, 2 — ввечері через 30 хв після прийому їжі). Тривалість — 16 днів. Потім роблять перерву і знову призначають 16-денний прийом кселоди.

Проводять 3 таких курси з інтервалом між ними 2,5–3 тижні.

Після закінчення прийому зомети, кальцеїну і кселоди на фоні гормонотерапії з фемарою чи золодексом призначають бонифос за зміненою (відносно літературних і наших попередніх даних) схемою.

Протягом 5 днів інфузійно вводять 5 мл препарату в 400 мл ізотонічного розчину натрію хлориду; після цього призначають пероральний прийом бонифосу в капсулах по 400 мг (2 капс. вранці і 2 ввечері за 30 хв до прийому їжі — сумарно 1600 мг) терміном на 25 днів. Рекомендується проведення 6 таких курсів (поєднання інфузійного і перорального введення).

Ефект лікування контролюють за допомогою шкали Карновського (суб'єктивно) і лабораторно-інструментальних методів:

визначають гематологічні показники до лікування і в різні його терміни;

рівні кальцію в крові;

рівні пухлинних маркерів СА 19-9 — радіоімунологічним методом;

проводять остеосцинтиграфію в динаміці (без скарг з боку хворих).

Результати ад'ювантної радіонуклідно-медикаментозної терапії за запропонованою нами схемою з використанням  $^{89}\text{Sr}$ -хлориду і 7 фармакологічних препаратів різної направленості були підставою для першої спроби превентивного підходу до лікування пухлин з високим ступенем ризику метастазування в кістки. Треба підкреслити, що на момент написання даної роботи у жодної пацієнтки не було ознак генералізації хвороби чи метастазування в кісткові тканини. Між іншим, терміни спостереження за цими жінками становлять: 4 роки (1 хвора), 3 (3) і 2 роки (5) та більше 1 року (8 хворих). Показники якості життя за шкалою Карновського у цих пацієнток за-

лишаються на рівні 80–90 % (скарги не висувають), профілактичні обстеження за допомогою остеосцинтиграфії не виявили ознак метастатичних уражень, гематологічні показники були в нормі. Побічних явищ, пов'язаних з дією хеморадіонуклідної терапії, не встановлено.

У доступній літературі ми знайшли кілька праць, які теоретично обґрунтовують можливість використання бісфосфонатів для профілактики метастазів у хворих з великим спупенем ризику метастазування в кістки, але без практичних схем ад'ювантного лікування.

Як показано в роботі, терміни проведення ад'ювантної радіонуклідно-медикаментозної терапії хворих на РГЗ складають 12 місяців клінічного і амбулаторного етапів лікування. Схема включає радіонуклідне втручання ( $^{89}\text{Sr}$ -хлорид), гормонотерапію високоефективними препаратами (фемара і зодекс), цитопротектор широкого спектра дії (етіол), бісфосфонати (зомета і бонифос), кальцеїн і хемотерапію з єдиним на цей час таблетованим препаратом «Кселода» (всього 8 препаратів).

Спостереження за 21 хворою (від 1 до 4 років) тривають, як і набір подальших спостережень. Запропонована на сьогодні (і це є основним висновком даної публікації) схема ад'ювантної радіонуклідно-медикаментозної терапії є найбільш патогномонічно зваженою і найефективнішою (безрецидивна тривалість життя хворих 2,5–4 роки), та вона потребує подальшого розвитку як щодо набору спостережень, так і постійного вдосконалення (нові радіофармапрепарати, медикаментозні засоби, вдосконалення існуючих підходів тощо).

Л.А. Михайличенко, Л.М. Герасимова

*Харківська медична академія післядипломної освіти,*

*Харківський обласний онкологічний диспансер*

### **Організаційні причини пізнього розпізнавання колоректального раку** **Organization causes of late diagnosis of colorectal cancer**

Колоректальний рак (КР) нині став одним із найпоширеніших онкологічних захворювань у багатьох країнах світу. Захворюваність на колоректальний рак, згідно з даними ВООЗ, у більшості європейських країн й у СНД за останні роки зберігає тенденцію до росту.

Зараз серед усіх форм злоякісних новоутворів раку прямої кишки (РПК) посідає 3–4-те місце, а за смертністю хворих — друге.

Ефективність хірургічних методів лікування залишається низькою. Навіть при використанні комбінованих і комплексних методів лікування тільки 50 % хворих живе більше 5 років. На жаль, лише в 20,5 % хворих на рак ободової кишки й у 31,1 % на РПК при

першому зверненні встановлюються I–II стадії захворювання (Переводчикова Н.И., 2001). В інших виявляються II–IV стадії. Близько 25 % хворих мають метастази в момент встановлення первинного діагнозу раку. Ще близько 50% зі знову виявлених хворих страждатимуть далі від метастатичного процесу (Орел Н.Ф., 2003).

Щорічно на 100 знову виявлених хворих на колоректальний рак припадає 74 померлих. Ефективність лікування хворих на прямо залежить від стадії захворювання й кваліфікації лікаря. Отже доводиться констатувати, що ці фактори не забезпечують поки необхідного рівня ранньої діагностики й належних результатів лікування.

У нашому дослідженні було вивчено 635 хворих, що звернулися з різними скаргами в поліклініку загальнолікувальної мережі, в яких був установлений діагноз КР. Піддавалися вивченню симптоми захворювання, час звернення хворих за медичною допомогою, час установлення первинного діагнозу злоякісного захворювання на КР.

Проаналізовано закономірності розвитку клінічної картини раку ободової кишки залежно від стадії й локалізації пухлини (табл.1).

Клінічно рак правої половини ободової кишки характеризується анемією, інтоксикацією, можливо, і функціональними порушеннями шлунково-кишкового тракту. Раку лівої половини ободової кишки характеризуються переважно кишковими розладами, порушенням кишкової прохідності й наявністю патологічних виділень. Часто лікарі загальноклінічної мережі у пацієнтів із низьким рівнем гемоглобіну крові підозрюють захворювання, але не пухлину правої половини товстої кишки або шлунка, хоча хворі надходять у спеціалізовані установи із уже пальпованою пухлиною. Отримані нами дані щодо частоти клінічних форм раку ободової кишки наведені в табл. 2.

Аналіз наших клінічних спостережень показав, що часто ці ознаки недооцінюються самими хворими, це проводить до пізнього звернення до лікаря. Так, з моменту появи перших ознак до звертання за медичною допомогою в 29,3 % пацієнтів пройшло менше 3 місяців, в 29,7 % — від 3 до 6, в 20,2 % — від 6 до 12, в 20,8 % — понад 12 місяців.

Але навіть у тих випадках, коли хворий звертається до лікаря, його скарги нерідко неправильно оцінюються або їм не надається належного значення. Так, при токсично-анемічній формі лікарі часто припускають різні гнійно-септичні процеси, хвороби крові. При ентероколітичній формі захворювання лікарі часто підозрюють кишкову інфекцію, виразковий коліт. При диспепсичній формі клінічні ознаки розцінюються лікарями як різні захворювання шлунка: гастрит, виразкова хвороба, рак шлунка, хронічний панкреатит. При псевдозапальній формі раку ободової кишки залежно від локалізації процесу можуть вбачати гострий апендицит, холецистит, виразкову хворобу шлунка, ниркову коліку. Детальне клінічне обстеження проводиться із запізненням. Відсутня онкологіч-

## Оцінка інформативності симптомів КР

Показник	I–II стадія (n = 146)		III–IV стадія (n = 489)		J
	абс.	%	абс.	%	
<b>Стать:</b>					
чол.	70	47,9 ± 4,2 %	76	52,1 ± 4,2 %	+0,09
жін.	76	52,1 ± 4,2 %	275	56,1 ± 2,7 %	+0,09
<b>Локалізація:</b>					
права половина	43	29,4 ± 3,8 %	146	29,9 ± 2,1 %	-0,02
ліва половина	15	10,3 ± 2,5 %	49	10,0 ± 1,4 %	+0,03
сигмоподібна кишка	30	20,5 ± 3,3 %	99	20,1 ± 1,8 %	+0,02
пряма кишка	58	39,7 ± 4,0 %	195	39,9 ± 2,2 %	-0,005
<b>Вік хворих, р.:</b>					
30–39	6	4,1 ± 1,6 %	24	4,9 ± 0,9 %	-0,18
40–49	22	15,1 ± 2,9 %	53	10,8 ± 1,4 %	+0,34
50–59	22	15,1 ± 2,9 %	94	19,3 ± 1,8 %	-0,25
60–69	69	47,3 ± 4,1 %	282	57,6 ± 2,2 %	-0,25
70 і більше	27	18,5 ± 3,2 %	36	7,4 ± 1,2 %	+0,90
<b>Симптоми:</b>					
інтоксикація	25	17,1 ± 3,1 %	488	100,0 %	-1,77
анемія	75	51,4 ± 4,1 %	409	83,8 ± 4,7 %	-0,48
кишковий стаз	46	31,5 ± 3,9 %	370	75,8 ± 4,3 %	-0,88
патологічні виділення	86	58,9 ± 2,8 %	386	79,1 ± 4,4 %	-0,30
пальпована пухлина	50	34,2 ± 3,7 %	370	75,8 ± 4,3 %	-0,79
<b>Тривалість захворювання:</b>					
0–3 міс.	43	29,5 ± 3,2 %	163	35,5 ± 3,4 %	-0,19
3,1–6 міс.	44	29,0 ± 3,1 %	201	41,2 ± 3,7 %	-0,40
6,1–12 міс.	29	19,9 ± 2,9 %	85	17,4 ± 2,9 %	+0,11
>1 року	30	20,5 ± 3,1 %	39	7,9 ± 1,6 %	+1,04
<b>Постановка діагнозу:</b>					
лікарем загального профілю	10	6,8 ± 1,2 %	72	18,8 ± 2,9 %	-1,01
онкологом	136	93,1 ± 6,2 %	416	85,2 ± 6,1 %	+0,09
<b>Методи діагностики:</b>					
пальцеве дослідження	58	39,7 ± 2,2 %	195	39,9 ± 2,7 %	-0,07
ректороманоскопія	88	60,3 ± 2,9 %	293	61,3 ± 3,2 %	-0,02
колоноскопія	74	50,6 ± 2,6 %	358	73,3 ± 4,5 %	-0,38
іригоскопія	60	41,1 ± 2,2 %	464	95,1 ± 7,9 %	-0,84

настороженість у лікарів загальнолікувальної практики. Через це втрачається зайвий час для своєчасної діагностики захворювання. Діагноз пухлини товстої кишки в поліклініці загальнолікувальної мережі ставиться приблизно на десяте відвідування хворого, а в онкологічній — на 2–3-тє відвідування. У таблиці 3 наведені дані про діагнози, встановлені лікарями при першому зверненні хворих на рак ободової кишки.

Таким чином, лише в 57,3 % хворих, що звернулися з різними скаргами в поліклініку загальнолікувальної мережі, був встановлений діагноз злоякісного

новоутвору товстої кишки, а в інших пацієнтів діагноз був підтверджений при дообстеженні в спеціалізованих установах. Помилки в діагностиці злоякісних новоутворів, що допускають у спеціалізованих стаціонарах, пов'язані, як правило, з неправильно зробленими рентгенологічними й ендоскопічними обстеженнями. В 3–4 % випадків у хворих, що надійшли в гінекологічне відділення, діагноз поставлений помилково через недооцінку пухлинного процесу.

Отже, виявлена інформація підтверджує факт численних порушень у діагностиці колоректального раку. Наведені дані обґрунтовують проведення по-

Таблиця 2  
Частота клінічних форм раку ободової кишки

Клінічна форма	Кількість хворих	
	абс.	%
Токсично-анемічна	200	31,4
Ентероколітична	126	20,0
Диспептична	104	16,3
Псевдозапальна	90	14,3
Обтураційна	77	12,1
Пухлинна	38	5,9
Разом	635	100,0

Таблиця 3  
Хворі зі встановленими діагнозами при первинному зверненні до поліклінік загальнолікувальної мережі

Діагноз	Кількість хворих	
	абс.	%
Рак ободової кишки	364	57,3
Копростаз	63	9,9
Інші захворювання	48	7,7
Гіпохромна анемія	38	5,7
Спастичний коліт	22	3,5
Апендицит	21	3,3
Часткова кишкова непрохідність	16	2,5
Гострий холецистит	16	2,4
Рак шлунка	9	1,5
Кишкова кровотеча	9	1,5
Гостра кишкова непрохідність	9	1,5
Спайкова хвороба	5	0,7
Ниркова коліка	5	0,7
Виразкова хвороба	5	0,7
Гострий панкреатит	5	0,7
Разом	635	100,0

дальших досліджень, які стали б у пригоді при складанні скринінгової системи, а також диференційованого підходу до вибору лікувальних заходів.

О.А. Міхановський,  
О.В. Слободянюк, Л.Д. Скрипник,  
В.П. Старенький

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

### Аналіз результатів комбінованого лікування хворих на рак тіла матки з передопераційним курсом променевої терапії

### The analysis of multimodality treatment results in uterine body cancer using pre-operative radiation therapy

Протягом останніх двох десятиріч у всьому світі відзначається зростання захворюваності на рак тіла

матки (РТМ), який нині в Україні становить 23,8 випадку на 100 000 жіночого населення і міцно утримує четверте місце у структурі захворюваності на злоякісні новоутвори жіночих статевих органів [1].

На жаль, тенденція сучасності — омолодження хворих. Так, за 10-річний період (1989—1998 рр.) захворюваність у віковій групі до 29 років збільшилася на 47 %, крім того, підвищення темпів її зростання відзначається у вікових групах 40—49 років — на 12,3 % та 50—56 — на 15,6 % [2].

Комбінований метод з використанням хірургічного і променевого компонентів традиційно є основою лікування хворих на РТМ. Результати лікування спростовують традиційне уявлення про сприятливий перебіг РТМ. Так, 5-річна загальна виживаність хворих на РТМ I-II стадій, лікованих комбінованим методом, становить 82 та 65 % відповідно, а прогресування виникає приблизно у 25 % пацієток [3]. Розвиток рецидивів і метастазів РТМ зумовлений дисемінацією та імплантацією пухлинних клітин (ПК) у ділянці операційного поля, а також їх лімфо- та гематогенним поширенням під час хірургічного втручання. Аналіз частоти розвитку рецидивів і метастазів залежно від їх локалізації показав, що у хворих на РТМ, лікованих комбінованим методом, рецидиви захворювання мали місце у 6,4 % пацієток, на піхвовому рубці — у 6,4 %. Метастази частіше виявлялися у піхві — 2,7 %, периферичних лімфатичних вузлах — 3,2 %, легені — 3,7 %, черевній порожнині — 4,8 %, [4]. Для попередження виникнення рецидивів і метастазів в онкологічній практиці використовують методи абластики і антиабластики, спрямовані на девіталізацію ПК.

Одним із методів абластики хірургічних втручань у хворих на РТМ є передопераційне дистанційне опромінення ділянки таза. Променева терапія пригнічує біологічну активність ПК і тим самим підвищує абластичність операції. Це сприяє зменшенню інтраопераційного обсіювання рани ПК і можливості розвитку місцевого рецидиву [5].

Метою даної роботи був аналіз результатів комбінованого лікування хворих на РТМ з проведенням передопераційного курсу дистанційної гамма-терапії (ДГТ) на ділянку таза.

Об'єктом дослідження були матеріали, отримані при обстеженні 277 хворих на РТМ з T1a—3N0—1M0 стадією захворювання віком від 40 до 80 років, яким проводилося комбіноване лікування. Хворі були проліковані в Інституті медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України з 1985 по 1987 та з 1998 по 2003 рік.

Розподіл обстежених хворих залежно від стадії захворювання та гістологічної структури пухлини наведено в табл. 1, 2.

Першу групу склали пацієтки, ліковані передопераційним курсом ДГТ на ділянку таза — 69 хворих (T1a—3N0—1M0), другу (контроль) — 208 (T1a—3N0—1M0), яким було проведено хірургічне лікування з подальшим курсом ДГТ на ділянку таза.

Передопераційний курс ДГТ здійснювався на апа-

Таблиця 1  
Розподіл хворих на РТМ першої і другої групи залежно від стадії захворювання

Стадія захворювання	Група хворих			
	перша		друга	
	абс.	%	абс.	%
T1a-N0M0	7	10,1 ± 3,6	15	7,2 ± 1,8
T1bN0M0	44	63,8 ± 5,0	81	38,9 ± 3,4
T1cN0M0	3	4,3 ± 2,4	26	12,5 ± 2,3
T2N0M0	10	14,5 ± 4,2	64	30,8 ± 3,2
T3N0M0	3	4,3 ± 2,4	20	9,6 ± 2,0
T3N1M0	2	2,9 ± 2,0	2	1,0 ± 0,7
Разом	69	100	208	100

Таблиця 2  
Розподіл хворих на РТМ першої та другої групи залежно від ступеня диференціювання аденокарциноми ендометрія

Ступінь диференціювання аденокарциноми ендометрія	Група хворих			
	перша		друга	
	абс.	%	абс.	%
Високодиференційована	12	17,4 ± 4,6	17	8,2 ± 1,9
Помірnodиференційована	33	47,8 ± 6,0	129	62,0 ± 3,4
Низькодиференційована	24	34,8 ± 5,7	62	29,8 ± 3,2
Разом	69	100	208	100

Таблиця 3  
Результати лікування хворих на РТМ з проведенням передопераційного курсу ДГТ і традиційного комбінованого лікування

Група хворих	Кількість хворих	Рецидиви і метастази		Безрецидивна виживаність		5-річна виживаність	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	69	13	18,9 ± 4,7	56	81,2 ± 4,7	56	81,2 ± 4,7
II	208	38	18,3 ± 2,7	170	81,7 ± 2,7	172	82,7 ± 2,6

Таблиця 4  
Частота розвитку рецидивів і метастазів у хворих на РТМ залежно від їх локалізації

Група хворих	Локалізація рецидивів та метастазів													
	півхвовий рубець		півха		лімфовузли		генералізація у черевній порожнині		печінка		кістки		легені	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	2	2,9±2,0	3	4,3±2,4	3	4,3±2,4	1	1,4±1,4	—	—	1	1,4±1,4	2	2,9±2,0
II	15*	7,2±1,8	5	2,4±1,0	8	3,8±1,3	9	4,3±1,4	1	0,5±0,5	1	0,5±0,5	7	3,7±1,3

Примітка. Відмінності вірогідні відносно показників першої групи,  $p < 0,05$ .

Таблиця 5  
Терміни виникнення рецидивів і метастазів РТМ залежно від способу лікування

Метод лікування	1 рік		2 роки		3 роки		4 роки		5 років		> 5 років	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
З передопераційним курсом ДГТ	12	17,4±4,6	1	1,4±1,4	—	—	—	—	—	—	—	—
З післяопераційним курсом ДГТ	19	9,1±1,9	7	3,4±1,3	6	2,9±1,2	2	0,9±0,7	2	0,9±0,7	2	0,9±0,7

раті РОКУС-М в режимі класичного дрібного фракціонування на ділянку малого таза та зони регіонарного метастазування сумарною осередковою дозою (СОД) на точки А/В 24–26 Гр. Пацієнткам першої групи (T1a–bN0M0) проводилося хірургічне втручання в об'ємі екстирпації матки з придатками. Хворим з T1c–3N0–1M0 стадією захворювання проводили розширену екстирпацію матки з придатками. У післяопераційному періоді курс ДГТ був продовжений в СОД на точки А/В 26 Гр (загальна доза складала 50–52 Гр). Хворим другої групи проводили аналогічне хірургічне лікування з подальшим проведенням курсу ДГТ на ділянку малого таза та шляхи регіонарного метастазування в СОД на точки А/В 44–46 Гр. Як видно з наведених даних, у основній масі пацієнток, як у першій, так і у другій групі, мали місце РТМ з T1bN0M0 стадією захворювання та помірnodиференційованою аденокарциномою ендометрія. Показники ефективності лікування хворих на РТМ з передопераційним та післяопераційним курсом ДГТ наведено в табл. 3.

Як видно з наведених даних, рецидиви і метастази РТМ у досліджуваній групі були виявлені у 13 хворих (18,9 ± 4,7 %), у контрольній групі — у 38 (18,3 ± 2,7 %). Показники лікування хворих на РТМ з проведенням передопераційного курсу ДГТ практично не відрізнялися від показників у хворих, лікованих класичним комбінованим методом.

З наведених в табл. 4 даних видно, що в першій групі рецидиви і метастази частіше виникали у піхві —  $4,3 \pm 2,4$  % та периферичних лімфовузлах —  $4,3 \pm 2,4$  %, а в групі пацієнток, що отримували стандартне лікування — на піхвовому рубці —  $7,2 \pm 1,8$  % та генералізація у черевній порожнині —  $4,3 \pm 1,4$  %.

З табл. 5 видно, що у хворих на РТМ першої групи, лікованих з передопераційним курсом ДГТ, більшість рецидивів і метастазів на першому році після закінчення лікування відзначалася у 12 пацієнток (17,4 %), а в другій у перші три роки — в 19 (9,1 %), 7 (3,4 %) та 6 (2,9 %) відповідно.

Таким чином, на підставі проведеного дослідження можна твердити, що РТМ частіше виявляли у хворих віком 50–60 років з T1bN0M0 стадією захворювання та з помірнодиференційованою аденокарциномною ендометрією.

Незадовільні результати лікування в досліджуваній групі були на 1-му році життя, в контрольній — у перші 3 роки.

Загальна кількість рецидивів і метастазів у хворих на РТМ обох груп вірогідно не відрізнялася. Проте кількість рецидивів захворювання у пацієнток досліджуваної групи з передопераційною ДГТ була вірогідно меншою, ніж у контрольній. Це може свідчити, що проведення передопераційної ДГТ поліпшує абластику хірургічних втручань.

Передопераційний курс ДГТ на ділянку таза в зазначеному режимі вірогідно знижує частоту місцевих рецидивів у хворих на РТМ, порівняно з особами, яких лікували традиційним методом, але не впливає на 5-річну виживаність.

## Література

1. Федоренко З.П., Гулак Л.О. та ін. Бюлетень Національного канцер-реєстру України. — К., 2002. — С. 37.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2002. — 264 с.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. — М., 2002. — 281 с.
4. Михановский А.А. Клинико-экспериментальное обоснование применения криодеструкции опухоли в хирургическом, комбинированном и лучевом лечении больных раком тела матки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Харьков, 2003. — 35 с.
5. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. — СПб, 2002. — С. 58–103.

М.М. Мриглоцький, В.А. Дукач,  
А.І Кравець, Ю.Ю. Олійник

Львівський національний медичний  
університет ім. Данила Галицького,  
Львівський державний обласний регіональний  
діагностично-лікувальний центр

## Порівняльна оцінка результатів лікування злоякісних новоутворів шкіри (виключаючи меланому) кріохірургічним, променевим та хірургічним методами

### Comparative evaluation of treatment results in skin malignancy (except for melanoma) using cryosurgery, radiation and surgery

Тенденція збільшення у світі захворюваності на злоякісні новоутвори шкіри (ЗНШ) свідчить про необхідність посилення всіх ланок протиракової боротьби, підвищення ефективності та індивідуалізації лікування хворих на ЗНШ (виключаючи меланому).

Найчастіше спричиняють виникнення ЗНШ кліматичні, природні та побутові фактори. Насамперед ця інсоляція, тривалий контакт із хемічними канцерогенами, термічні опіки, радіоактивне опромінення. Вплив інсоляції не викликає сумнівів. Доведено, що бластомогенна дія притаманна певній частині спектра ультрафіолетових променів (УФ) — хвилям довжиною 280–334 нм, що спричиняють зміни структури та функції епідермального та дермального компонентів шкіри.

Канцерогенний ефект УФ променів може підсилюватися хемічними сполуками з властивостями фотосенсибілізаторів, хемічними канцерогенами, а також іонізуювальною радіацією [1–7].

З 1994 по 2004 рік у Львівській області, де інсоляція є невисокою, спостерігається неухильне зростання кількості випадків захворювань на ЗНШ (рис. 1).

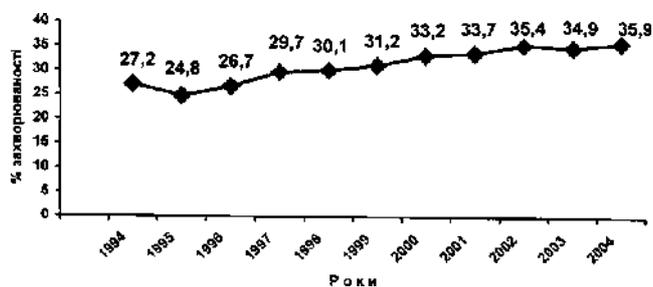


Рис. 1. Показники (1994–2004 рр.) захворюваності населення Львівської області на ЗНШ на 100 000 населення

Здебільшого хворіють на ЗНШ люди похилого віку. Згідно зі статистичними даними, останнім часом відбувається помітне старіння населення земної кулі. Передбачається, що до 2025 року у США кількість людей віком понад 65 років зросте до 20 % від загальної чисельності населення. Такі ж тенденції

спостерігаються в країнах Західної та Східної Європи [6, 7].

Під спостереженням перебували 3878 хворих із ЗНШ (виключаючи меланому), які отримували лікування в Львівському державному регіональному діагностично-лікувальному центрі у 1994–2004 рр.

У першій групі спостерігалися 1445 хворих (638 чоловіків і 807 жінок, 44,15 і 55,85 % відповідно), пролікованих променевою методом. Із них І стадія (T1N0M0) була в 1082 (74,88 %) пацієнтів, II (T2N0M0) — у 363 (25,12 %). Середній вік осіб цієї групи складав 69 років, у всіх діагноз верифікований морфологічно. Розподіл хворих за морфологією і локалізацією представлено в табл. 1 і 2.

У другій групі під спостереженнями перебували 454 хворих, пролікованих кріохірургічним методом (чоловіків 181, жінок 273, відповідно 39,87 і 60,13 %). Із них І стадію (T1N0M0) діагностовано в 373 (82,16 %) осіб, II (T2N0M0) — у 81 (17,84 %). Середній вік пацієнтів складав 73 роки. Розподіл хворих за морфологією і локалізацією представлено в табл. 3 і 4.

Кріохірургія пухлин голови та шиї складалася з кількох етапів. У передопераційну підготовку входили загальноклінічні дослідження: аналіз крові, рентгеноскопія органів грудної клітки, при показаннях — ЕКГ. У всіх пацієнтів діагноз верифікований морфологічно.

Звичайно кріохірургічне лікування проводили без анестезії, рідше — під місцевою анестезією 0,5 %-вим розчином новокаїну або 10 %-вим розчином лідокаїну у формі аерозолі — у хворих з високою пороговою чутливістю до дії фізичного подразника.

Перед лікуванням канюлю кріоінструменту занурювали на 10 хв у 70 %-вий спиртовий розчин. Операційне поле обробляли 3 %-вим розчином йодонату.

При лікуванні пухлин шкіри голови та шиї ми застосовували контактний спосіб кріохірургії. Цей методичний прийом полягав у кріодії на пухлину охолодженим наконечником кріоінструменту, прикладеним до поверхні тканини. Аби досягнути більшої адгезії контактної поверхні наконечника, його змочували розчином фурациліну кімнатної температури.

Ми завжди застосовували техніку дворазової кріодії (2 цикли заморожування — розморожування) до даної ділянки тканини. Межі заморожування після першого циклу кріодії по периметру позначали маркером. Ця міра необхідна для визначення його при повторному циклі заморожування з метою підсилення ефекту кріодеструкції.

Час заморожування в одному циклі становив 1–2 хв — до утворення льодяного шару, який на 5–6 мм перевищував у діаметрі видимі розміри пухлини. Розморожування охолодженої ділянки відбувалося за рахунок тепловіддачі здорових тканин, які оточують зону кріодії. Залежно від маси замороженої тканини та її локалізації повне розморожування в одному циклі тривало 5–10 хв.

Для проведення кріохірургії застосовували апарати «КР-2», «Азокріод», «Кріоелектроніка». Як холо-

Таблиця 1

Розподіл хворих, лікованих променевою методом, за морфологією

Морфологія ЗНШ	Кількість хворих		Чоловіки		Жінки	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Базальноклітинні	1160	80,28	528	82,76	632	78,31
Плоскоклітинні	285	19,72	110	17,24	175	21,69
Разом	1445	100	638	100	807	100

Таблиця 2

Розподіл хворих, лікованих променевою методом, за локалізацією

Локалізація, шкіра	Кількість хворих	
	абс.	%
Носа	437	30,24
Повік, кута ока	30	2,08
Вушної раковини	67	4,64
Щоки	261	18,06
Скроні	121	8,37
Чола	115	7,96
Волосистої частини голови	126	8,72
Привушної ділянки	68	4,70
Обличчя	220	15,23
Разом	1445	100

Таблиця 3

Розподіл хворих, лікованих кріохірургічним методом, за морфологією

Морфологія ЗНШ	Кількість хворих		Чоловіки		Жінки	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Базальноклітинні	381	83,92	151	83,43	230	84,25
Плоскоклітинні	73	16,08	30	16,57	43	15,75
Разом	454	100	181	100	273	100

Таблиця 4

Розподіл хворих, лікованих кріохірургічним методом, за локалізацією

Локалізація, шкіра	Кількість хворих	
	абс.	%
Носа	142	31,28
Повік, кута ока	22	4,85
Вушної раковини	32	7,04
Щоки	61	13,44
Скроні	36	7,93
Чола	34	7,49
Волосистої частини голови	37	8,15
Привушної ділянки	17	3,74
Обличчя	73	16,08
Разом	454	100

дагент використовували рідкий азот з температурою кипіння  $-196^{\circ}\text{C}$ .

Післяопераційний період поділявся на дві фази: I — фазу набряку; II — фазу утворення так званої «біологічної пов'язки» — кірочки, під якою відбуваються репаративні процеси.

Одразу після кріохірургічного втручання наставала I фаза. Для неї характерна поява набряку, який посилюється після 6–10 годин. У цей період активно застосовували інтенсивні аплікації (6–8 разів на добу) 0,02 %-вого водного розчину фурациліну. Термін тривалості I фази складав від 3–4 днів до 2 тижнів.

Для II фази була характерна поява біологічної кірочки і початок процесу загоєння. До моменту появи кірочки застосовували пов'язки з 10 % метилурациловою маззю. Ця фаза тривала до утворення нижнього рубця — 2 тижні.

У третій групі спостерігалися 1979 хворих, пролікованих хірургічним методом (784 чоловіки і 1195 жінок, 39,62 і 60,38 % відповідно). У 1816 пацієнтів (91,76 %), була стадія (T1N0M0), у 163 (8,24 %), — II (T2N0M0). Середній вік хворих цієї групи складав 66 років. У всіх пацієнтів діагноз верифіковано морфологічно, розподіл за морфологією і локалізацією представлений у табл. 5, 6 відповідно.

Таблиця 5

Розподіл хворих, лікованих хірургічним методом, за морфологією

Морфологія ЗНШ	Кількість хворих		Чоловіки		Жінки	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Базальноклітинні	1699	85,85	663	84,57	1036	86,69
Плоскоклітинні	280	14,15	121	15,43	159	13,31
Разом	1979	100	784	100	1195	100

Таблиця 6

Розподіл хворих, лікованих хірургічним методом, за локалізацією

Локалізація, шкіра	Кількість хворих	
	абс.	%
Носа	596	30,11
Повік, кута ока	16	0,81
Вушної раковини	118	5,96
Щоки	386	19,51
Скроні	163	8,24
Чола	152	7,68
Волосистої частини голови	170	8,59
Привушної ділянки	90	4,55
Обличчя	288	14,55
Разом	1979	100

Таким чином, на основі проведеного аналізу результатів лікування первинних хворих на рак шкіри встановлено, що 5-річне безрецидивне виживання істотно не залежить від застосованого методу і ста-

новить: 93,98 % після променевого лікування, 95 % — хірургічного та 97,04 % — після кріохірургічного.

Показано, що найчастіше останній метод застосовували для лікування пухлин шкіри носа, повік та вушної раковини, оскільки він дає кращий косметичний ефект, скорочення тривалості лікування і не викликає серйозних ускладнень.

Кріохірургічний метод може складати альтернативу хірургічному та променевому у хворих на злоякісні новоутвори шкіри в I та II стадіях процесу.

## Література

1. Галайчук І.Й. Клінічна онкологія. — Тернопіль. Укр. медкнига, 2003. — 274 с.
2. Онкологія. / За ред. Б.Т. Білинського, Ю.М. Стернюка, Я.В. Шпарика. — К.: Здоров'я, 2004. — 532 с.
3. Granstein R.D., Matsui M.S. // *Cutis*. — 2004. — Vol. 5, № 74. — P. 4–9.
4. Hussein M.R. // *J. Cutan Pathol.* — 2005. — Vol. 3, № 32. — P. 191–205.
5. Savona M.R., Jacobsen M.D., James R., Owen M.D. // *Eur. J. Cancer Prev.* — 2005. — Vol. 1 — № 14, — P. 57–62.
6. Одарченко С.П., Одарченко П.Я., Лагодич І.І., Проблема захворюваності на рак шкіри у людей похилого віку // *Матер. наук.-практ. конф. «Лікування онкологічних хворих похилого віку»*. — К., 2002. — С. 102.
7. Miller D.L. // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1994. — Vol. 30. — P. 774.

А.В. Нестеренко, А.И. Пуляев,  
В.Н. Демченко, А.А. Моргунов

Херсонский областной онкологический диспансер

## Лечение посткастрационного синдрома после курса сочетанно-лучевого лечения у женщин репродуктивного возраста

### Treatment for postcastration syndrome after combination therapy in women of reproductive age

Проблема здоровья и качества жизни женщины с органической патологией шейки матки после курса химиолучевой терапии остается достаточно актуальной, особенно в отношении больных репродуктивного возраста (18–45 лет). У 75 % пациенток отмечаются проявления посткастрационного синдрома уже к окончанию курса сочетанно-лучевой терапии (СЛТ).

Посткастрационный синдром — комплекс патологических симптомов — нервнопсихических, вегетососудистых, обменно-эндокринных, связанных с исключением функции яичников после проведения лучевой терапии (ЛТ), полихимиотерапии (ПХТ) или тотальной овариоэктомии.

У больных с органической патологией на первый план выступают нервнопсихические расстройства, наблюдается так называемая «реакция на болезнь», усугубляющая протекание посткастрационного синдрома. Известие о том, что у пациентки рак, может

вызвать у нее такие реакции, как шок, недоверие и гнев, а также тревога и депрессия. Последняя обычно сохраняется на протяжении всего периода болезни. Целью нашего исследования стало изучение эффективности влияния комбинации препаратов «Климакт-Хеель» и «Неврохеель» на психоэмоциональное состояние пациенток, а также и устранение вегетососудистых нарушений посткастрационного синдрома.

Соответственно поставленным целям и задачам было обследовано 90 женщин, разделенных на три группы:

1-я — контрольная — 30 человек;

2-я — получавшая общепринятую лечебно-профилактическую методику — 30 человек;

3-я — получавшая предложенную нами методику — 30 человек.

Больные 2-й и 3-й групп — женщины в возрасте 35–40 лет с диагнозом плоскоклеточная карцинома шейки матки IIВ — IIIА-В стадии, которым был проведен радикальный курс СЛТ. У них наблюдались проявления посткастрационного синдрома, первые из которых возникли в период 14 недель от начала СЛТ. Диагноз был установлен после выявления комплексных вегетативных и нервно-психических симптомов.

Больным 2-й группы проведена метаболическая терапия (АТФ, кокарбоксилаза), витаминотерапия (комплексы витаминов В, С, Р, Е), симптоматическая терапия (кардиопротекторы, антиагреганты, антигипоксанты и др.).

Женщины 3-й группы получали предложенную нами методику: климакт-хеель по 1 табл. 3 раза в сутки под язык за 30 минут до еды, неврохеель — по 1 табл. 3 раза в сутки за 30 минут до еды в непрерывном режиме в течение 6 месяцев.

В связи с наличием органической патологии согласно рекомендациям ведущих онкогинекологов, заместительную терапию в основных группах не проводили.

Степень выраженности вегетососудистых расстройств (головная боль, лабильность артериального давления, приступы сердцебиения, вестибулопатии, кардиалгии, симпатоадреналовые кризы, «приливы», нарушения сна) оценивали с вычислением менопаузального индекса (МПИ). Вегетососудистые нарушения при этом принимали:

до 10 баллов — как отсутствие патологических проявлений;

11–20 — легкая степень;

21–30 — средняя степень;

более 31 балла — тяжелая степень.

Уровень личностной и реактивной тревожности определяли при помощи шкалы самооценки уровня такой тревожности с подсчетом общего числа баллов, причем:

высокому уровню тревожности соответствовало 46 баллов;

среднему — 35–40;

низкому 20–34 балла.

В ходе наблюдения за общим состоянием у 40 % женщин, получавших традиционную терапию (2-я группа), через 1 месяц после начала лечения отмечали снижение частоты вегетососудистых и нервно-психических симптомов, у 60 % пациенток отсутствовали положительные сдвиги в состоянии. В 3-й группе женщин, получавших комбинацию антигомотоксических препаратов фирмы Heel, снижение степени выраженности нейроэндокринной и неврологической симптоматики в 60 % случаев происходило уже на 9–10-е сутки проводимой коррекции.

При оценке клинического состояния больных после 6 месяцев проводимого лечения у 80 % пациенток 2-й группы были отмечены основные вегетососудистые нарушения.

По сравнению с этим на фоне предлагаемой нами методики к этому же сроку у 63,3 % больных вегетососудистые и нервно-психические расстройства были полностью купированы, у 23,3 % клиническое состояние существенно улучшилось, а у 16,7 % практически не изменилось.

При анализе динамики изменения тяжести посткастрационного синдрома уже по прошествии 1 месяца использованной коррекции достоверно уменьшились значения всех изучаемых показателей:

потливости;

нарушений сна;

слабости;

депрессивного настроения.

Уровень снижения частоты приливов приобрел более выраженный характер. Как результат вышеперечисленных особенностей можно констатировать и изменения степени тяжести посткастрационного синдрома.

Уровень легких форм через 6 месяцев вырос в 2 раза (с 33,3 % перед лечением до 66,7 %), тяжелых форм — снизился с 26,7 до 3 %.

Полученные результаты наглядно подтверждают клиническую эффективность предлагаемой нами методики коррекции посткастрационного синдрома у женщин после проведения радикального курса СЛТ.

Таким образом, комплексное применение антигомотоксических препаратов «Климакт-Хеель» и «Неврохеель» устраняет общий гормональный дисбаланс во всех звеньях эндокринной системы, связанных с выключением функции яичников, устраняет посткастрационные неврозы. Данная группа препаратов обладает высокой терапевтической активностью, хорошей переносимостью, отсутствием побочных эффектов и противопоказаний, и в большинстве случаев их можно использовать как монотерапию при лечении посткастрационного синдрома.

Препараты «Климакт-Хеель» и «Неврохеель» улучшают качество жизни пациенток с органической патологией шейки матки, перенесших курс СЛТ, что позволяет им вести социально активную жизнь, быть полноценно активными.

Н.В. Новикова, В.В. Ефтодий, Л.А. Дамир  
*Институт онкологии Республики Молдова  
(Кишинев)*

## **Лучевая терапия опухолей головного мозга у детей после частичного удаления опухоли**

### **Radiation therapy for brain tumors in children after partial tumor removal**

Лечение детей с опухолями головного мозга — сложнейшая проблема современной медицины. В большинстве случаев состояние нейроонкологического больного критическое и требует немедленного хирургического вмешательства. Однако опухоли головного мозга преимущественно растут инфильтративно, вовлекают в процесс жизненно важные центры и поэтому радикально неудаляемы. После операции следует продолженный рост опухоли, о чем свидетельствует малая продолжительность жизни оперированных пациентов.

Еще острее эта проблема становится после операций, закончившихся частичным удалением новообразования или только биопсией. В связи с этим все методы лечения, продлевающие жизнь ребенка с опухолью головного мозга, можно считать эффективными.

Нами изучено и прослежено 7 случаев с опухолью задней черепной ямки у детей после частичного удаления или биопсии. Возраст больных составлял от 8 до 14 лет. Из них 4 девочки и 3 мальчика. Всем детям произведено оперативное вмешательство, закончившееся частичным удалением опухоли у 4 пациентов и декомпрессивной трепанацией черепа в области заднечерепной ямки и взятием биопсии у 3 больных, так как опухоль проросла в ствол мозга или исходила из него и проросла в 4-й желудочек. У 1 пациента морфологическая структура опухоли — фибриллярно-протоплазматическая астроцитома первой степени злокачественности, у 4 — анапластическая астроцитома и у 2 — глиобластома. Все дети поступили в отделение лучевой терапии Института онкологии в тяжелом состоянии. Лучевая терапия проводилась на гамма-установке расщепленным курсом. На первом этапе лечения подводилась доза в 40–44 Гр, после чего делали перерыв на две недели. На 2-м этапе лечения подводилась доза 16–20 Гр. В результате СОД составляла 60–65 Гр.

У всех детей достигнута регрессия опухоли более 80 %, что было подтверждено при проведении контрольного магнитно-ядерного исследования. В последующем больным провели по 3 курса монохимиотерапии ломустином. У 5 детей ремиссия длится до настоящего времени (на протяжении 6 лет). У 2 она продолжалась 4,5 года, у 1 — 5 лет. Этим детям проведены повторная гамма-терапия в дозе 30 Гр и химиотерапия ломустином. Вновь достигнута ремиссия.

Таким образом, результаты лучевого лечения с поддерживающей химиотерапией опухолей задней черепной ямки у неоперабельных больных говорят о

значительном увеличении безрецидивной продолжительности жизни — от 4,5 до 6 лет, в то время как, согласно литературным данным, продолжительность жизни пациентов с глиобластомами головного мозга только после оперативного лечения не превышает 6 мес., а при анапластических астроцитомах — 12–18.

И.Г. Образцов, С.М. Антонов,  
Т.Л. Бердова, С.Ю. Гамзин,  
Т.Н. Решетникова, Л.С. Левчик

*Днепропетровский областной клинический  
онкологический диспансер*

## **Опыт клинического применения препарата «Канефрон Н» для профилактики ранних лучевых циститов у больных со злокачественными новообразованиями органов малого таза**

### **An experience of Kanefron N administration for prevention of early radiation cystitis in malignant tumors of the small pelvis**

Лучевая терапия (ЛТ) органов малого таза может приводить к развитию лучевых реакций и вызывать осложнения со стороны мочевого пузыря (МП). Это связано с анатомической близостью органов малого таза, необходимостью подведения высоких доз ионизирующего излучения (70–80 Гр) к более резистентным органам [1, 2]. По данным литературы, ранние лучевые повреждения МП развиваются при СОД 40–60 Гр и составляют 6,9–83,6 %, что зависит от величины СОД на МП в процессе ЛТ, состояния слизистой оболочки МП в предшествующий облучению период и часто являются лимитирующим фактором при проведении радикальной ЛТ [3].

Существует несколько способов профилактики лучевых циститов:

правильное дозиметрическое планирование лучевого лечения, адекватное фракционирование дозы; медикаментозная профилактика: восполнение дефицита витаминов, улучшение микроциркуляции и усиление репаративных процессов в здоровых тканях; лечение сопутствующих заболеваний мочевыделительной системы [3].

Цель работы — исследовать эффективность и безопасность препарата «Канефрон Н» компании Bioonica AG для профилактики лучевых циститов у онкологических больных, получающих ЛТ на органы малого таза.

Канефрон Н — комбинированное растительное лекарственное средство, которое успешно используется для лечения урологических и нефрологических заболеваний различной этиологии с 1934 г. Препарат содержит стандартизованные экстракты золо-

тотысячника, корня любистка и листьев розмарина. Комплекс биологически активных веществ, содержащихся в препарате (фенолкарбоновые кислоты, эфирные масла, горечи, фталиды, флавоноиды и др.) определяет его фармакологические эффекты. Канефрон Н оказывает диуретическое, спазмолитическое, противовоспалительное, вазодилатирующее и антибактериальное действия, поддерживает физиологический уровень рН мочи [4].

Нарушение процессов микроциркуляции как пускового момента лучевых циститов, наличие интоксикации у онкологических больных, иммуносупрессивное действие антибиотиков, фармакологические свойства препарата и безопасность применения фитопрепарата «Канефрон Н» с целью профилактики и лечения лучевых циститов у онкологических больных, получающих ЛТ на органы малого таза [3].

Проведено клиническое исследование применения препарата «Канефрон Н» у 60 пациентов, получавших радикальную ЛТ на область малого таза по поводу местнораспространенного рака шейки и тела матки, простаты, прямой кишки.

Пациенты были рандомизированы по порядку поступления в отделение ЛТ. Основная группа — 30 человек, получавшие ЛТ на область малого таза на фоне приема препарата «Канефрон Н». Препарат назначался по 2 драже или по 50 капель 3 раза в день на протяжении всего курса ЛТ. Контрольная группа — 30 человек, получавшие аналогичные курсы ЛТ на фоне стандартной терапии.

Лучевая терапия проводилась по общепринятым методикам в лечебных дозах.

Критерии оценки эффективности применения канефрона Н:

снижение степени выраженности лучевого цистита (по данным цистоскопии и УЗИ);

уровень лейкоцитурии в клиническом анализе мочи;

анкетирование пациентов с определением степени тяжести по шкале: I ст. — незначительные и непостоянные боли при мочеиспускании, частота которых 5–8 в сутки; II ст. — постоянные несильные боли при мочеиспускании, частота которых 8–17 раз в сутки; III ст. — постоянные сильные боли, усиливающиеся при мочеиспускании, тенезмы, частота мочеиспускания > 17 раз в сутки;

проведение ЛТ в лечебной дозе за один этап.

Основанием для постановки диагноза служили данные цистоскопии и ультразвукового исследования МП. Остальные исследования имели второстепенное значение.

Анализ эффективности терапии канефроном Н проводился на протяжении ЛТ и сразу после ее окончания на основании изложенных критериев.

Проведенное исследование показало более высокую эффективность этого препарата в профилактике лучевого цистита по сравнению со стандартной медикаментозной терапией.

Так, всего у 2 пациентов основной группы развились явления лучевого цистита, что составляет 6,66 %, тогда как в контрольной — у 4 (13,33 %). В основной группе такие явления развились на большей суммарной очаговой дозе (50 и 56 Гр), диуретические явления были менее выражены и быстрее купировались (в среднем на 3 дня) при назначении дополнительной антибактериальной терапии. В контрольной группе явления цистита развились при СОД 36–42 Гр, были более выражены и требовали более длительной терапии, в 1 случае пришлось сделать перерыв в ЛТ. У пациентов основной группы уровень лейкоцитурии нормализовался в течение 4 дней, тогда как в контрольной — в течение 9 дней.

Канефрон Н хорошо переносится пациентами (во время исследования не было зарегистрировано никаких побочных эффектов) и может применяться длительно.

Полученные результаты позволяют судить о большей эффективности канефрона Н по сравнению со стандартной терапией в профилактике лучевых циститов и, возможно, поздних лучевых осложнений со стороны МП. В связи с этим канефрон Н может быть использован в качестве препарата выбора при проведении терапии сопровождения у таких пациентов. Целесообразно применять канефрон Н и по экономическим показателям, сокращая расходы на дополнительные лекарственные средства.

Для получения статистически достоверных данных необходимо продолжить исследование эффективности профилактики лучевых циститов канефроном Н на большей группе пациентов и изучить влияние препарата для профилактики поздних лучевых циститов.

## Литература

1. *Radiotherapy in Cancer Management. A practical manual / Chapman & Hall medical.* — 1997. — С. 160–161.
2. Аль-Шукри С. Х., Ткачук В. Н. *Опухоли мочеполовых органов.* — СПб.: Питер, 2000. — С. 280.
3. Бардычев М. С., Цыб А. Ф. *Местные лучевые повреждения.* — М.: Медицина, 1985. — С. 211–214.
4. Пытель Ю. А., Амосов А. В. // *Лечащий врач.* — 1999. — № 6. — С. 38–39.

І.Г. Образцов, Т.Л. Бердова,  
І.О. Кальбус, Т.М. Решетнікова

*Дніпропетровський обласний клінічний онкологічний диспансер*

## **Шляхи оптимізації лікування злоякісних новоутворів орофарингеальної зони I–II стадій**

## **Optimization of treatment for stage I–II malignant tumors of oropharyngeal area**

Результати лікування злоякісних новоутворів (ЗН) орофарингеальної зони залишаються незадовільними, незважаючи на постійний розвиток та удосконалення існуючих методів лікування онкологічної

патології голови та шиї [1]. За даними Національного канцер-реєстру України, ЗН орофарингеальної зони вражають переважно чоловіче населення працездатного віку (30–54 роки). Рак порожнини рота та ротоглотки (РРР) посідає 8-ме рангове місце у структурі захворюваності та 4-те місце у структурі смертності від ЗН населення України протягом останніх 2 років. Летальність до 1 року навіть у ранніх стадіях раку порожнини рота та ротоглотки складає 35–50 %, за даними Національного канцер-реєстру України [2]. Тільки третина хворих на ЗН орофарингеальної зони мали Т1–2N0M0 стадії. З 81,9 % пацієнтів, охоплених спеціальним лікуванням, лише 24 % отримали хірургічне та комбіноване лікування. Хірургічний метод лікування ЗН порожнини рота та ротоглотки не є провідним і навіть при ранніх стадіях ЗН складає лише 5 % [3].

Із сучасних можливостей хемотерапевтичного, променевого та хірургічного методів лікування на перше місце при ЗН порожнини рота та ротоглотки виходять питання оптимізації й тактики лікування [4–6], зокрема диференційований підхід до вибору оптимального методу із застосуванням існуючих способів індивідуально у кожного хворого [7–9].

Проблеми анатомічних та функціональних особливостей щелепно-лицьової ділянки, схильність до швидкого росту та прогресування ЗН порожнини рота та ротоглотки, тенденція до збільшення інфільтративно-виразкових форм ЗН, раннє метастазування у лімфатичні вузли шиї, висока хемотерапевтична та променева резистентність пухлин цієї локалізації, складний перебіг захворювання з тяжкими ускладненнями та низькою якістю життя створюють значні труднощі у лікуванні хворих на ЗН даної локалізації [3, 10]. Сучасні дані свідчать про вищу ефективність індукційної одночасної хемопроменевої терапії (ХПТ) ЗН орофарингеальної зони із застосуванням препаратів платини та 5-фторурацилу, а також проведення комбінованого лікування [11–14].

У попередніх працях ми наводили дані про високу ефективність ХПТ у лікуванні місцевопоширеного раку орофарингеальної зони. Застосування при цьому тільки променевої терапії дозволяє досягти повної регресії первинного пухлинного осередку тільки у 68–75 %. Відомо, що існують резистентні та фатальні форми ЗН ротової порожнини та ротоглотки, коли у 18–20 % пацієнтів консервативні методи лікування практично не впливають на його результати та тривалість життя хворих [15].

Застосування тільки хірургічного лікування при ЗН ротової порожнини та ротоглотки не є абсолютно ефективним методом, його можливості обмежені [3]. Виконання розширених операцій значно погіршує функціонування щелепно-лицьової ділянки людини, якість життя, вимагає реконструктивних утручань, а п'ятирічна виживаність пацієнтів після таких операцій не перевищує 9–14 %. Сучасні дані свідчать про високу ефективність та доцільність застосування комбінації

стандартних методів спеціального лікування навіть при ранніх стадіях ЗН орофарингеальної зони [1].

В онкологічному диспансері виконується сучасна програма органозберігального лікування раку орофарингеальної зони стадій Т1–2N0M0 [16]. З 1997 по 2000 рр. у клініці проведено оптимізоване лікування 57 хворих на РРР стадії Т1–2N0M0. Пацієнти розподілилися таким чином: за статтю — 51 чоловік (89,5 %) та 6 жінок (10,5 %). Середній вік хворих склав 52 роки. В усіх випадках морфологічно був плоскоклітинний рак, з ороговінням — у 42 хворих (73,7 %), без ороговіння — у 15 (26,3 %). За характером росту пухлин у 47 (82,5 %) виявлено інфільтративно-виразкові ЗН, у 10 (17,5 %) — екзофітні форми раку. За локалізацією хворі розподілилися таким чином: слизова оболонка язика — 23 (40,4 %), дна ротової порожнини — 20 (35 %), щоки — 7 (12,3 %), ретромолярної ділянки — 2 (3,5 %), ротоглотки — 5 (8,8 %) пацієнтів.

Для оптимізації лікування Т1–2N0M0 стадій ЗН ротової порожнини та ротоглотки застосовано кілька варіантів. Заключна тактика лікування визначалася залежно від локалізації пухлини, ступеня регресії первинного осередку після проведення першого етапу лікування та соматичного статусу хворого: продовження дистанційної променевої терапії (ДПТ) до лікувальної дози при регресії первинного осередку > 75 %; хірургічне лікування при відсутності ефекту від ХПТ та регресії пухлини < 50 %; поєднана променева терапія (ППТ) при ефекті від ХПТ на першому етапі < 75 % та неможливості виконання органозберігальної операції, а також при відмові хворого від хірургічного втручання.

Усіх хворих було розподілено на 3 групи залежно від виду проведеного лікування:

1-ша група — 18 хворих — стандартна лікувальна ДПТ;

2-га група — 19 пацієнтів — передопераційна ХПТ з хірургічним лікуванням;

3-тя група — 20 хворих — лікувальна ХПТ з ППТ на другому етапі.

У трьох групах було проведено радикальне лікування. Хворі 1-ї групи (контроль) отримали ДПТ за розщепленою програмою СОД 64–66 Гр. У 2-ї та 3-ї групах на першому етапі проведена ХПТ за такою схемою: хемотерапія 5-фторурацилом внутрішньо у дозі 500–750 мг/м<sup>2</sup> з 1-го по 5-й дні, з 8-го дня — курс ДПТ з гіперфракціонуванням дози опромінення по 1,8 Гр перші три дні 2 рази на день з інтервалом 4–6 год., потім по 1,2 Гр 2 рази на день з тим же інтервалом до «умовно» передопераційної дози, еквівалентної 40 Гр. Після цього протягом двох тижнів проводили оцінку регресії пухлини за клінічними даними та обстеження ефективності ДПТ або ХПТ після 1-го етапу шляхом гістологічного дослідження ступеня лікувального патоморфозу на краях первинного пухлинного осередку. При регресії первинної пухлини > 75 % ДПТ продовжували до лікувальної СОД 60–66 Гр.

Хворим з резистентними до ХПТ пухлинами (регресія < 50 %) проведено органозберігальні хірургічні втручання з мінімальними функціональними порушеннями. Виконані електрорезекції відповідних анатомічних відділів ротової порожнини та ротоглотки з дослідженням країв операційного матеріалу, прилеглих та підлеглих ділянок «здорових» тканин для оцінки радикальності хірургічного лікування. Пластику дефектів проведено місцевими тканинами і переміщеними шкірно-м'язово-слизовими та м'язово-слизовими тканинами на судинній ніжці.

Другим етапом лікування проведено ППТ при регресії первинної пухлини < 75 % після ХПТ та у випадках неможливості проведення радикальної органозберігальної операції. Для посилення опромінювальної локальної дії ППТ виконано у такому варіанті: ДПТ у конвенціональному режимі 3 рази на тиждень до СОД 12–16 Гр, а внутріпорожнинне опромінення (ВПО) — 2 рази на тиждень по 3–3,5 Гр локально на осередок до СОД 20–24 Гр на апараті АГАТ-ВУ. Сумарна доза від двох етапів склала 66–70 Гр.

Для оцінки безпосередньої ефективності лікування раку орофарингеальної зони стадії T1–2N0M0 проведено обстеження ступеня лікувального патоморфозу після 1-го етапу ДПТ та ХПТ шляхом гістологічного дослідження біоптату первинного пухлинного осередку.

Порівняльну оцінку вираженості лікувального патоморфозу наведено у табл. 1.

Відзначено більш високу чутливість первинного пухлинного осередку до комбінації променевої та хемотерапії у порівнянні з монотерапією (ДПТ). Так, у групах хворих, яким проведено ХПТ, III та IV ступінь патоморфозу пухлини зареєстровано у 53,9 % випадків, а при застосуванні тільки ДПТ — у 38,9 %. Це свідчить про посилення локальної дії на пухлину хемопроменевого компонента і демонструє також пряму кореляційну залежність між ступенем регресії первинного осередку та вираженістю лікувального патоморфозу. Ці результати відобража-

ють і стан розвитку рецидивів ЗН ротової порожнини та ротоглотки залежно від результатів лікування і впливають на показники 5-річної виживаності хворих. Оцінка показників безрецидивного перебігу та 5-річної виживаності в усіх групах лікування наведена в табл. 2.

У групах хворих, які отримали тільки ДПТ, зареєстровано частіший розвиток ранніх (до 2 років) рецидивів, ніж у пацієнтів із застосуванням ХПТ, на 6,4–7,2 %. Крайні показники безрецидивного перебігу визначено відповідно і через 48 міс після закінчення лікування. Так, у групі ДПТ безрецидивний перебіг відзначено у 72,2 %, у групі ХПТ з ППТ — у 75 %, кращий показник безрецидивного перебігу (78,9 %) відзначено у групі комбінованого лікування.

Вираженість лікувального патоморфозу є найважливішим об'єктивним показником ефективності проведеного лікування та сильним прогностичним фактором. Отримані 5-річні результати лікування пацієнтів із ЗН орофарингеальної зони стадій T1–2N0M0 абсолютно відповідають цьому критерію безпосереднього лікування. Так, 5-річна виживаність пацієнтів у групі після ДПТ склала 72,2 %, у групі із застосуванням ХПТ та ППТ збільшилася до 80 %, а максимальна 5-річна виживаність 84,2 % відзначена у групі комбінованого лікування (передопераційна ХПТ і операція). Тривалість ремісії після проведеного лікування прямо корелювала з показниками загальної виживаності.

Отже, вираженість клінічної та гістологічної регресії пухлини прямо пропорційно впливає на показники безрецидивного перебігу та загальної виживаності хворих на ЗН ротової порожнини та ротоглотки T1–2N0M0 стадій.

Оптимізація лікування цієї категорії пацієнтів зі значним поліпшенням віддалених результатів досягнута спільною дією хемотерапевтичних агентів, гіперфракційного опромінення, а також вибором правильної подальшої тактики лікування з використанням радикальної органозберігальної операції або поєднаної променевої терапії.

Таблиця 1

Вираженість лікувального патоморфозу залежно від виду лікування

Вид лікування	Ступінь патоморфозу (кількість хворих, n (%))			
	I	II	III	IV
ДПТ	6 (33,3)	5 (27,8)	6 (33,3)	1 (5,6)
ХПТ	10 (25,6)	8 (20,5)	17 (43,6)	4 (10,3)

Таблиця 2

Динаміка безрецидивного перебігу залежно від виду лікування

Вид лікування	Термін безрецидивного перебігу (кількість хворих, n (%))				
	12 міс.	18 міс.	24 міс.	36 міс.	48 міс.
ДПТ	16 (88,9)	15 (83,3)	14 (77,8)	13 (72,2)	13 (72,2)
ХПТ та операція	18 (94,7)	18 (94,7)	16 (84,2)	15 (78,9)	15 (78,9)
ХПТ з ППТ	18 (90)	18 (90)	17 (85)	16 (80)	15 (75)

## Література

1. Голдобенко Г.В., Канаев С.В. // *Вопр. онкол.* — 1997. — № 5. — С. 481–487.
2. *Рак в Україні, захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби* // *Бюлетень Національного канцер-реєстру України.* — К., 2004. — № 5. — С. 4–13.
3. Шувалов С.М. *Злокачественные опухоли ротоглотки.* — Винница, 1996. — 232 с.
4. Nquyen T., Demange L., Froissart D. et al. // *Cancer (Philad.)*. — 1985. — Vol. 56. — P. 16–19.
5. Schneider M., Demard F., Chanvel P. et al. *Induction chemotherapy with cis-platinum and 5-FU for squamous cell carcinoma of the head and neck. 6-years experience at the Nice Cancer Center // 3rd Int. Congress on the Neo-adjuvant chemotherapy.* — Paris, 1991. — P. 5.
6. Wang C.C., Blitzer P.H., Suit H. // *Cancer (Philad.)* — 1985. — Vol. 55. — P. 2100–2104.
7. Алиев Б.М., Алексеева С.И., Чуприк-Малиновская Т.П. // *Диагностика, лечение и организация онкологической помощи больным с опухолями головы и шеи: Матер. 1-й Всесоюзн. конф.* — Томск, 1983. — С. 11–14.
8. Качмар Т.Б., Білинський Б.Т., Шпарик Я.В. // *УРЖ.* — 1999, № 5. — С. 439–441.
9. *Evidence-based radiation oncology: principles and methods.* — ESTRO, 1999. — P. 370.
10. Пачес А.И., Ольшанский В.О., Любаев В.Л., Туюк Т.Х. *Злокачественные опухоли полости рта, глотки и гортани.* — М., 1988. — С.88–109.
11. *Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) // Ред. перевода С.А. Тюлядин, Н.И. Переводчикова, Д.А. Носов — М., РАМН, 2004.* — 112 с.
12. Мудунов А.М., Матякин Е.Г., Гарин А.М. и др. // *Соврем. онкол.* — 2002. — Т. 4, № 3. — С. 120–123.
13. Семин Д.Ю., Втюрин Б.М., Медведев В.С. и др. // *Рос. онкол. журн.* — 2004. — № 6. — С. 19–23.
14. Харченко В.П., Возняк Э.К., Воробьев Ю.И. и др. // *Вопр. онкол.* — 1999. — № 2. — С. 172–175.
15. Образцов И.Г. // *Журн. вушних, носових і горлов. хвороб.* — 2003. — № 3. — С. 119–120.
16. Любаев В.Л. и соавт. *Современная стратегия лечения местнораспространенного плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки* // *Матер. VII Рос. онкол. конгр.* — М., 2003. — С. 145–146.

І.Д. Паламарчук, А.П. Колесник

Запорізький державний медичний університет

### **Вплив клініко-морфологічних характеристик пацієнта на динаміку проліферативної активності раку прямої кишки до і після передопераційної променевої терапії** **The influence of clinico-morphological characteristics of the patient on the dynamics of proliferative activity of rectal cancer before and after pre-operative radiotherapy**

Дослідження проведено у 80 хворих на рак прямої кишки (РПК), які перебували на лікуванні в Запорізькому обласному клінічному онкологічному диспансері. Вік хворих був від 37 до 86 років, у середньому 62 роки. У 12,5 % пацієнтів визначалися пухлини верхньоампулярного, у 37,5 і 6,2 % середньо- і нижньоампулярного відділів відповідно. У 43,8 % хворих пухлини поширювалися на кілька відділів пря-

мої кишки. Усі пацієнти були розподілені на дві групи. Хворі першої групи (40 осіб) перед операцією одержали курс променевої терапії (ПТ) середніми фракціями за стандартною методикою. Друга група передопераційну ПТ (ППТ) не одержувала. Ми досліджували вплив на динаміку проліферативної активності пухлини до і після ППТ таких факторів як стать, вік хворих, стадія захворювання, гістологічне диференціювання і протяжність пухлини. Проліферативну активність пухлини визначали за допомогою реакції непрямой імунофлюоресценції. Для цього до і після ППТ брали зразок пухлинної тканини й заливали в парафін після попередньої стандартної фіксації. Готували зрізи 4–5 мкм, які вміщували на предметні скельця. Після депарафінізації препаратів на зрізи наносили первинні антитіла (РС10, виробництва Sigma chemical) до ядерного антигену проліферувальних клітин (ЯАПК), потім інкубували протягом доби при температурі 4 °С. Після інкубації та промивання в буферному розчині на зрізи наносили вторинні антитіла Anti-mouse IgG (Whole molecule), FITC conjugate виробництва Sigma chemical, USA. Отримане на мікроскопі Аxioskop (Zeiss) зображення за допомогою високочутливої відеокамери вводили в систему комп'ютерного аналізу зображення. Обчислювали такі показники проліферативної активності пухлини, як кількість клітин, що діляться (тис./мм<sup>3</sup>), площа їх ядра (мкм<sup>2</sup>), вміст і концентрація ЯАПК у ядрах (умовні одиниці імунофлюоресценції).

Для обчислення вірогідності результатів використовували критерій Вілкоксона [1–5].

У таблиці наведені дані про зміну показників проліферативної активності залежно від призначення ППТ.

Як видно з таблиці, у хворих, що одержали ППТ, значно знизився індекс проліферації, вміст і концентрація ядерного антигену проліферувальних клітин у ядрі клітини, що ділиться. У хворих, які не отримали ППТ, не відзначено вірогідного зниження жодного показника.

На динаміку показників проліферативної активності в пухлині впливали стать, вік хворих і диференціювання РПК. Так, у хворих чоловічої статі після проведення ППТ наставало значне зниження показників проліферативної активності, тоді як у жінок вірогідного зниження відповідних показників не відзначено. У хворих віком до 50 років виявлено вірогідне зниження індексу проліферації після передопераційної ПТ, у хворих старше 50 років такого зниження не спостерігалось. Найбільш значні зміни проліферативної активності у бік зниження показників відзначені в пацієнтів з низкодиференційованими аденокарциномами. Ми не виявили зв'язку між зміною показників проліферативної активності після ППТ і таких параметрів, як стадія, локалізація і розмір первинної пухлини.

Таким чином, на підставі проведеного дослідження можна зробити висновок, що стать, вік пацієнта, а також морфологічне диференціювання пухлини впли-

*Динаміка показників проліферативної активності раку прямої кишки  
залежно від призначення передопераційної ПТ*

Група хворих	Показник проліферативної активності							
	індекс проліферації		площа ядра		концентрація ЯАПК		вміст ЯАПК	
	до	після	до	після	до	після	до	після
1	95,7 ± 7,2*	60,0 ± 6,8	27,6 ± 1,9	29,5 ± 8,5	32,4 ± 1,8*	26,4 ± 2,7	4,2 ± 0,4*	3,9 ± 1,2
2	89,3 ± 4,3	81,1 ± 5,8	28,5 ± 1,3	29,9 ± 2,2	31,9 ± 0,9	31,6 ± 1,6	5,3 ± 1,2	4,4 ± 0,4

\* $p < 0,05$  порівняно з відповідними показниками після лікування.

вають на зниження проліферативної активності РПК після проведення ППТ. Нами не відзначено зв'язку між стадією, локалізацією і розміром пухлини і зміною проліферативної активності раку прямої кишки після передопераційної променевої терапії.

### Література

1. Elder D., Hallstrom M., Johnston P.G. // *Clinical Cancer Research*. — 2000. — Vol. 6. — P. 1378–1384.
2. Кныш В.И. *Рак ободочной и прямой кишки*. — М.: Медицина, 1997. — 304 с.
3. Виллетт К., Хаган М., Далеї В. и др. // *Международ. мед. журн.* — 1998. — Т. 8. — С. 705–709.
4. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Є.Л. *Рак в Україні, 2001–2002. Бюлетень національного канцер-реєстру України №4* // К., 2003. — С. 72
5. Барсуков Ю.А., Николаев А.В., Тармазов Р.И. и др. // *Практ. онкол.* — 2002. — Т. 3, № 2. — С.105–113.

І.Д. Паламарчук, Д.В. Чешенко,  
А.В. Масько

*Запорізький державний медичний університет*

### **Проблема лікування плевритів пухлинної етіології: аспекти розв'язання**

### **Problems of treatment of tumor pleurisy: aspects of solution**

Зростання частоти плевритів пухлинної етіології, яке спостерігається останніми роками, визначає актуальність удосконалення лікувальної тактики при цьому грізному ускладненні злоякісного процесу [1].

Незважаючи на численні дослідження ефективності внутріплеврального застосування лікарських засобів (хемопрепаратів, неспецифічних склерозантів тощо) для ліквідації випоту, досі не існує загальноприйнятої методики внутріплевральної склерозуючої

терапії (плевродезу) пухлинних плевритів [2–4]. Метою нашого дослідження стало вивчення ефективності плевродезу доксицикліном (традиційний неспецифічний склерозант) у комбінації з глутоксимом (препарат групи тіопоетинів) порівняно з ізольованим застосуванням доксицикліну для плевродезу.

Нами проведена внутріплевральна склерозуюча терапія 65 хворим з пухлинними плевритами при раці легені (РЛ), грудної залози, простати, при мезотеліомі та карциноматозі плеври без первинно виявленої локалізації, серед яких чоловіків було 49 (75,4 %), жінок 16 (24,6 %), віком від 29 до 63 років. Для дослідження ефективності плевродезу всі хворі були розділені на 2 групи: основну — 33 і контрольну — 32 пацієнти. За нозологічною формою в обох групах переважав РЛ — у 66,6 і 62,5 % випадків, відповідно; за гістологічною структурою — плоскоклітинний рак, на другому місці за частотою — аденокарцинома. Середній вік хворих в основній групі становив 51 рік, в контрольній — 49.

Плевродез здійснювали за методикою L.A. Robinson після повної евакуації плеврального випоту і розправлення легені, підтвердженого рентгенологічно [5]. В основній групі внутріплеврально вводили доксицикліну гідрохлорид (доза 500 мг) в комбінації з глутоксимом в дозі 50 мг. У контрольній групі для плевродезу використовували тільки доксициклін у тому ж дозуванні.

Ефективність плевродезу визначали згідно з критеріями ефективності: повна регресія випоту (відсутність плеврального випоту протягом місяця), часткова (накопичення малої кількості випоту, що не вимагає евакуації протягом місяця і без ефекту (повторне накопичення випоту, що вимагає евакуації)). Оцінку ефективності плевродезу здійснювали за до-



Рис. 1. Ефективність плевродезу в основній і контрольній групах хворих

помогою рентгенологічного дослідження грудної клітки через 2 тижні й місяць після внутріплеврального введення лікарських засобів, а також контролю соматичного статусу пацієнтів протягом місяця. При статистичному опрацюванні матеріалів дослідження використовували стандартний метод порівняння із застосуванням критерію Стьюдента. В подальшому при поліпшенні загального стану всім хворим проводили паліативну хемотерапію за традиційними схемами відповідно до гістологічної структури пухлин.

При аналізі отриманих даних з'ясовано, що метод плевродезу доксицикліном і глютоксимом виявився ефективним у  $90,9 \pm 5,0$  % випадків (повна і часткова регресія). Ефективність плевродезу доксицикліном була вірогідно нижчою і становила  $71,9 \pm 7,9$  %,  $p < 0,05$  (рис. 1).

Як можна побачити з рис.1, в основній групі хворих повна регресія випоту була досягнута в 78,8 % випадків, що вище відповідного показника в контрольній групі на 28,8 %. Слід зазначити, що при повній і частковій регресії плеврального випоту у хворих обох груп ступінь дихальної недостатності істотно знижувався та не потрібно було виконувати повторні плевральні пунції. Це сприяло відновленню нормальної фізичної активності пацієнтів. Досягнення ефективного плевродезу дозволило провести повноцінну паліативну хемотерапію (3 курси і більше) переважній кількості таких хворих.

Підвищення ефективності плевродезу при комбінації доксицикліну і глютоксиму, на наш погляд, пов'язано із синергічною дією цих препаратів. Ініціація глютоксимом системи цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлини TNF, інтерферону INF та інтерлейкіну-2 IL-2, спричиняє посилення протипухлинної імунологічної відповіді і сприяє апоптозу пухлинних клітин [6, 7]. Це створює сприятливі умови для ефективного плевродезу доксицикліном.

Таким чином, внутріплевральне застосування глютоксиму дозволяє підвищити ефективність плевродезу доксицикліном на 19,0 % і створити більш сприятливі умови для проведення паліативної хемотерапії хворим із плевритами пухлинної етіології.

## Література

1. Antunes G., Neville E. // *Thorax*. — 2000. — Vol. 55. — P. 981–983.
2. Бычков М.Б. // *Рус. мед. журн.* — 1999. — Т. 7, № 10. — С. 457–466.
3. Kennedy L., Harley R.A., Sahn S.A. et al. // *Chest*. — 1995. — Vol. 107. — P. 1707–1712.
4. Walker-Renard P. B., Vaughan L.M., Sahn S.A. // *Ann. Intern. Med.* — 1994. — Vol. 120. — P. 56–64.
5. Robinson L.A., Fleming W.H., Galbraith T.A. // *Ann. Thorac. Surg.* — 1993. — Vol. 55. — P. 1115–1121.
6. Добрица В.П., Ботерашвили Н.М., Добрица Е.В. Модификаторы биологического ответа. Глютоксим // *Современные иммуномодуляторы для клинического применения: Рук-во для врачей.* — СПб: Политехника, 2001. — С. 180–187.
7. Кожемякин Л.А., Смирнов А.И., Зайдинер Б.М. // *Известия вузов.* — 2000. — № 4. — С. 82.

С.Н. Пашенко, Н.А. Волошин,  
А.В. Бугаев, М.О. Шапаренко

*Запорізька медична академія післядипломної освіти*

## **Застосування лектинів для індивідуалізації променевої терапії у хворих на рак грудної залози в стадії T1cN0M0**

### **The use of lectins for individualizing radiation therapy in T1cN0M0 breast cancer**

Проблема лікування початкових форм раку грудної залози (РГЗ) на сьогодні не втратила актуальності. Точаться численні дискусії про те, чи варто доповнювати хірургічне лікування в стадії T1cN0M0 хемотерапією (ХТ) і променевою терапією (ПТ). Встановлено, що післяопераційна ПТ знижує частоту рецидивів [1]. Для зменшення ризику розвитку віддалених метастазів і рецидивів таку ПТ мінімальних форм РГЗ рекомендують доповнювати ад'ювантною ХТ (АХТ) [2, 3].

Серед показань до АХТ провідними вважають фактори прогнозування чутливості до неї пухлини [4]. Численні праці присвячені методам ДНК-діагностики, протеомним технологіям, білковим біочіпам [5, 6]. В останнє десятиліття спостерігається інформаційний вибух у галузі визначення вуглеводного коду, функції глікокон'югатів та вуглеводоз'язувальних білків. Розуміння механізмів взаємодії лектинів і вуглеводів лежить в основі розробки нової стратегії діагностики й лікування патологічних процесів [7, 8].

Метою нашої роботи стала розробка методу індивідуалізації післяопераційної ПТ й АХТ у хворих на РГЗ у стадії T1cN0M0.

У дослідження були включені 128 хворих на РГЗ T1cN0M0 віком 42–66 років. Радикальну мастектомію за Пейті проводили у 87 випадках, а органозберігальні операції (ОЗО) (радикальну резекцію) — в 42. Перша група (67 хворих) одержувала після операції ПТ на гамма-терапевтичному апараті РОКУС із використанням класичного фракціонування (2 Гр щодня 5 разів на тиждень) у зони регіонарного метастазування (пахвову, надключичну, парастернальну) у сумарній осередковій дозі (СОД) 40–50 Гр. У 61 хворій проводили поліхемотерапію (ПХТ) за схемою CM або FAC і післяопераційну ПТ.

Всім пацієнтам перед початком післяопераційного лікування визначали вміст у паренхімі й стромі новоутвору рецепторів до лектинів PNA, PPA, SNL, WGA, SBA, ML1, Con A, PSA й LCA. З вилучених хірургічним шляхом пухлин вирізали шматочки, які фіксували в нейтральному формаліні й розчині Буена, виготовляли парафінові зрізи. Нередуковані вуглеводні залишки виявляли лектинами вітчизняного виробництва (НВК «Лектинотест», Україна). Рецептори лектинів у пухлині визначали при постановці гістохімічної реакції зв'язування рецепторів лектину

з кон'югатом аглютиніну, міченим пероксидазою хрому [9]. Контроль специфічності забарвлювання здійснювали шляхом обробки зрізів розчином лектинів у присутності відповідного вуглеводу-інгібітора в 10 %-вому розчині або шляхом виключення лектину зі схеми обробки зрізів. Мікроскопію виконували за допомогою мікроскопа «Биолам-13» у світлі, що проходить при збільшенні  $\times 900$ . У паренхімі пухлини виявляли пухлинні клітини з рецепторами лектинів. Їх вміст у стромі новоутвору оцінювали візуально за інтенсивністю забарвлення бензидинової мітки.

Критеріями оцінки ефективності проведеного лікування слугували показники загальної виживаності (ЗВ) і безрецидивної виживаності (БРВ) хворих при 5-річному терміні спостереження, частота місцевих рецидивів і віддалених метастазів пухлин. Клінічні дані опрацьовували за Фішером—Стьюдентом. Вірогідними вважали результати при  $p < 0,05$ . Для оцінки ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак використовували коефіцієнт вибіркової кореляції. Статистичне опрацьовування матеріалу проводили за стандартною методикою в програмі Microsoft Excel.

Вивчено ефективність ад'ювантної терапії у хворих на РГЗ у стадії T1cN0M0 залежно від вмісту в пухлинних клітинах лектин-позитивних вуглеводів. Аналіз 5-річної ЗВ і БРВ у хворих із фенотипом пухлини PNA<sup>+</sup>, HPA<sup>+</sup>, SNL<sup>+</sup>, WGA<sup>+</sup>, Con A<sup>+</sup>, PSA<sup>+</sup>, LCA<sup>+</sup> і ML1<sup>-</sup>, SBA<sup>-</sup> показав необхідність індивідуалізації післяопераційної ХТ (рис. 1). П'ятирічна ЗВ у хворих із цим фенотипом пухлини не залежала від методу операції. Хемопротеневе лікування, проведене у них у післяопераційному періоді, вірогідно збільшувало БРВ. Якщо після ОЗО проводили тільки ПТ, спостерігалася істотне зниження 5-річної БРВ до  $(53,3 \pm 5,2 \%)$ ,  $p < 0,01$ ,  $r = 0,6$ .

Аналіз частоти рецидивів і метастазів у цих хворих показав, що зниження 5-річної БРВ при схемі ОЗО + післяопераційна ПТ зумовлене ростом частоти рецидивів (рис. 2), які спостерігали в  $46,7 \pm 5,2 \%$  хворих. Якщо ПТ призначали після радикальної мастектомії, рецидиви були відзначені у  $18,2 \pm 3,9 \%$  випадку.

Проведено аналіз 5-річної ЗВ і БРВ у хворих, у клітинах пухлини яких були відсутні рецептори до лектинів (рис. 3). Хемопротеневе лікування, проведене в цих пацієнтів у післяопераційному періоді, вірогідно збільшувало як першу, так і другу виживаність. Використання ПТ після ОЗО зменшувало ЗВ до  $80,0 \pm 4,1 \%$ , а БРВ до  $64,0 \pm 4,9 \%$ ,  $p < 0,01$ ,  $r = 0,5$ . Протеневе лікування після радикальної мастектомії, на відміну від ХПТ, призводило до зниження ЗВ до  $69,2 \pm 4,7 \%$ ,  $p < 0,05$ ,  $r = 0,3$ , а БРВ — до  $50,0 \pm 5,1 \%$ ,  $p < 0,05$ ,  $r = 0,4$ .

Проведено аналіз частоти рецидивів і метастазів у хворих з редукованими рецепторами до лектинів залежно від проведення АХТ (рис. 4). Остання в цій групі пацієнтів значно знижувала частоту віддалених метастазів. При проведенні ПТ після ОЗО віддалені метастази було виявлено в  $32,0 \pm 4,8 \%$  хворих,

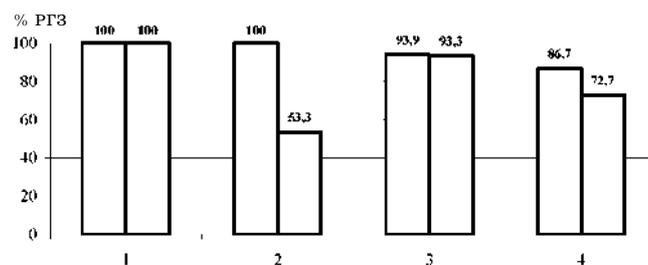


Рис. 1. Загальна й безрецидивна виживаність у хворих на РГЗ у стадії T1cN0M0 з фенотипом PNA<sup>+</sup>, HPA<sup>+</sup>, SNL<sup>+</sup>, WGA<sup>+</sup>, Con A<sup>+</sup>, PSA<sup>+</sup>, LCA<sup>+</sup> й ML1<sup>-</sup>, SBA<sup>-</sup> після ад'ювантної хемопротеневої терапії (АХПТ). Процентне співвідношення хворих, що одержали після операції: □ — ХТ; ▨ — ПТ; 1 — ЗВ після ОЗО; 2 — БРВ після ОЗО; 3 — ЗВ після радикальної мастектомії; 4 — БРВ після радикальної мастектомії

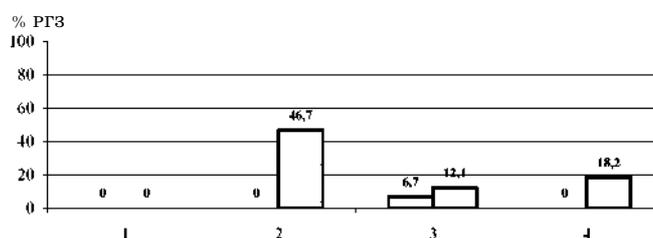


Рис. 2. Рецидиви й метастази у хворих на РГЗ у стадії T1cN0M0 з фенотипом PNA<sup>+</sup>, HPA<sup>+</sup>, SNL<sup>+</sup>, WGA<sup>+</sup>, Con A<sup>+</sup>, PSA<sup>+</sup>, LCA<sup>+</sup> й ML1<sup>-</sup>, SBA<sup>-</sup> після АХПТ. Процентне співвідношення хворих, що одержали після операції: □ — ХТ; ▨ — ПТ; 1 — частота віддалених метастазів після ОЗО; 2 — рецидивів після ОЗО; 3 — віддалених метастазів після радикальної мастектомії; 4 — рецидивів після радикальної мастектомії

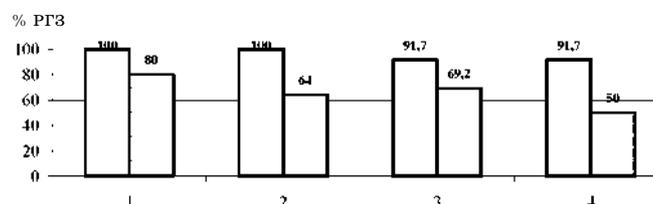


Рис. 3. Загальна й безрецидивна виживаність у хворих на РГЗ у стадії T1cN0M0 з редукованими кінцевими функціональними групами в пухлині після АХПТ. Процентне співвідношення хворих, що одержали після операції: □ — ХПТ; ▨ — ПТ; 1 — ЗВ після ОЗО; 2 — БРВ після ОЗО; 3 — ЗВ після радикальної мастектомії; 4 — БРВ після радикальної мастектомії

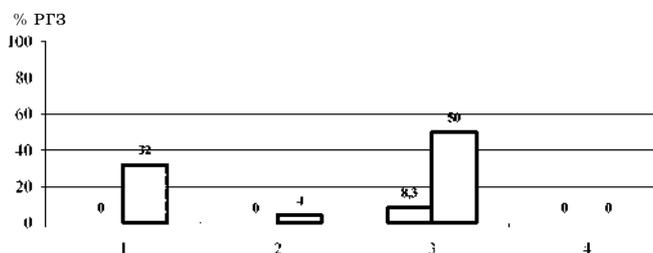


Рис. 4. Рецидиви й метастази у хворих на РГЗ у стадії T1cN0M0 з редукованими рецепторами до лектинів після АХПТ. Процентне співвідношення хворих, що одержали після операції: □ — ХПТ; ▨ — ПТ; 1 — частота віддалених метастазів після ОЗО; 2 — рецидивів після ОЗО; 3 — віддалених метастазів після радикальної мастектомії; 4 — рецидивів після радикальної мастектомії

$\rho < 0,01$ ,  $r = 0,4$ , після радикальної мастектомії —  $50,0 \pm 5,1$  %,  $\rho < 0,01$ ,  $r = 0,4$ . У пацієнтів з редукованими рецепторами до лектинів у пухлині рецидивів практично не спостерігалось.

З кінцевими функціональними групами  $\alpha$ -D-маннози, що виявляють лектинами Con A, PSA, LCA, пов'язують здатність до ранніх рецидивів після хірургічного лікування [10]. Лектин омели індукує апоптоз пухлинних клітин [11]. Селектини можуть брати участь у взаємодії між ендотелієм і пухлинною клітиною [12]. Ймовірно, це є причиною того, що у хворих із фенотипом пухлини PNA<sup>+</sup>, HPA<sup>+</sup>, SNL<sup>+</sup>, WGA<sup>+</sup>, Con A<sup>+</sup>, PSA<sup>+</sup>, LCA<sup>+</sup> й ML1<sup>-</sup>, SBA<sup>-</sup> органозберігальні операції призводять до рецидивів після радикального лікування. Післяопераційна ХПТ, проведена таким пацієнтам, вірогідно знижувала ризик рецидивів, який у хворих з фенотипом PNA<sup>+</sup>, HPA<sup>+</sup>, SNL<sup>+</sup>, WGA<sup>+</sup>, Con A<sup>+</sup>, PSA<sup>+</sup>, LCA<sup>+</sup> й ML1<sup>-</sup>, SBA<sup>-</sup> також зменшується після радикальної мастектомії. Важливою умовою утворення рецидивів є редукція функціональних груп маннози у стромі пухлини. При редукції рецепторів до лектинів ОЗО разом з АХТ знижували частоту віддалених метастазів.

Таким чином, вивчення вмісту рецепторів до лектинів у паренхімі й стромі пухлини дозволяє індивідуалізувати лікування РГЗ у стадії T1cN0M0.

Ад'ювантна ХПТ у хворих на карциному грудної залози в стадії T1cN0M0 з фенотипом пухлини PNA<sup>+</sup>, HPA<sup>+</sup>, SNL<sup>+</sup>, WGA<sup>+</sup>, Con A<sup>+</sup>, PSA<sup>+</sup>, LCA<sup>+</sup> й ML1<sup>-</sup>, SBA<sup>-</sup> на 43,7 % поліпшує 5-річну БРВ. Радикальні мастектомії у хворих із фенотипом пухлини PNA<sup>+</sup>, HPA<sup>+</sup>, SNL<sup>+</sup>, WGA<sup>+</sup>, Con A<sup>+</sup>, PSA<sup>+</sup>, LCA<sup>+</sup> й ML1<sup>-</sup>, SBA<sup>-</sup> втричі зменшують частоту рецидивів порівняно з ОЗО. При редукції рецепторів до лектинів останні на 30 % поліпшують 5-річну БРВ.

## Література

1. Whelan T., Levine M. // *J. of the Nation. Canc. Inst.* — 2005. — Vol. 97, № 2. — P. 82–84.
2. Goldhirsch A., Coates A.S., Collear M., Gelber R.D. // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 330–331.
3. Fowble B., Hanlon A., Freedman G. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2001. — Vol. 51, № 3. — P. 679–690.
4. Семглазов В.Ф., Арзуманов А.С., Божок А.А. // *Хірург.* — 2001. — № 5. — С. 52–60.
5. Овчинников И.В. // *Вопр. онкол.* — 2003. — Т. 49, № 5. — С. 555–562.
6. Bermejo J. Lorenzo, Hemminki K. // *An. of Oncol.* — 2004. — Vol. 15, № 12. — P. 1834–1841.
7. Rabinovich G.A., Rubinstein N., Fainboim L. // *J. of Leukocyte Biol.* — 2002. — Vol. 71. — P. 741–752.
8. Liu F.T., Rabinovich G.A. // *Nat. Rev. Cancer.* — 2005. — Vol. 5, №1. — P. 29–41.
9. Луцик А.Д., Детюк Е.С., Луцик М.Д. *Лектини в гістохімії.* — Львів: Вища шк., 1989. — 140 с.
10. Furmanski P., Kirkland W.L., Gargala T., Rich M.A. // *Cancer Res.* — 1984. — Vol. 41, № 10. — P. 4087–4092.
11. Choi S.H., Lyu S.Y., Park W.B. // *Arch. Pharm. Res.* — 2004. — Vol. 27, № 1. — P. 68–76.
12. Mathieu S., Prorok M., Benoliel A.M. et al. // *Am. J. Pathol.* — 2004. — Vol. 164, № 2. — P. 371–583.

В.В. Попович, А.М. Велев, Г.Д. Галка,  
О.П. Суворкова, В.А. Мороз

*Хмельницький обласний онкологічний  
диспансер*

## Шляхи усунення помилок діагностики та лікування меланоми шкіри

### Elimination of diagnostic and therapeutic errors in skin melanoma

До 1983 року меланома вважалася рідкісною пухлиною і становила 2 випадки на 100 тис. населення серед усіх злоякісних новоутворів.

В наступні роки сталося збільшення захворюваності на цю недугу як узагалі в Україні (4,7 на 100 тис. населення), так і зокрема в Хмельницькій області (4,6 на 100 тис.).

У відділенні пухлин голови та шиї Хмельницького обласного онкологічного диспансеру за 2000–2004 роки проліковано 105 хворих на меланому з локалізацією на шкірі обличчя — 72, шиї — 28, слизовій порожнині рота — 5 пацієнтів. У відділенні мамології та пухлин м'яких тканин проліковано 132 особи: з меланомою шкіри тулуба — 34, верхніх кінцівок — 35, нижніх кінцівок — 12 чол. За віком хворі розподілилися так: 20–35 років — 37 осіб; 36–45 р. — 35; 46–55 р. — 60; 56–65 років — 44; 65 років та старше — 55. З рецидивами повторно звернувся 21 хворий (12 %), померло не проживши 3 років, 13 осіб (6,5 %). Для діагностики використовували цитологічний та радіофосфорний методи дослідження. За наявності верифікації діагнозу хворому проводили інтенсивну передопераційну близькофокусну променеву терапію за Байсоголовим (РОД 10 Гр, СОД 50 Гр) і одразу видаляли пухлину під загальним знеболенням з попередньою кріодеструкцією методом розпилення рідкого азоту. Первинну пухлину видаляли залежно від локалізації, відступаючи від краю 8 см. Лише за розташування дефекту на обличчі та при його великих розмірах застосовували пластичку шкірним клаптом на живильній ніжці.

Аналіз історій хвороб пролікованих пацієнтів показав, що лікування таких хворих належить здійснювати в онкологічних диспансерах, оскільки при лікуванні даної патології лікарями загальнолікувальної мережі та косметичних кабінетів виявлено високий відсоток помилок (24 %).

Отже, всі хворі з підозрою на меланому мають бути проконсультовані в онколога, а лікувати їх належить тільки в умовах онкологічних диспансерів.

Також слід ширше проводити санітарно-просвітницьку роботу з населенням через засоби масової інформації, виступи по радіо та телебаченню.

В.І. Попович, В.М.Рижик, П.Ф. Дудій

Івано-Франківський державний медичний університет

## Питання оптимізації інтраопераційної променевої терапії при злоякісних пухлинах ЛОР-органів

### Повідомлення 1. Ефективність

### Optimization of intraoperative radiation therapy in ENT tumors Communication 1. Efficacy

Сучасні можливості онкології забезпечують високий відсоток лікування при початкових стадіях пухлинного процесу. Проблемаю залишається терапія при місцевопоширених новоутворах, які можна видалити. У цих випадках комбінація променевої терапії (ПТ) і хірургічного втручання збільшує 5-річну тривалість життя після операції на 20–25 % порівняно з лише хірургічним лікуванням. Водночас не можуть задовольнити і результати комбінованого лікування. Одну з перспектив його оптимізації пов'язують із нарощуванням сумарної осередкової дози (СОД). Втім при застосуванні методик зовнішнього опромінювання це часто буває неможливим через ушкодження нормальних тканин. У такій ситуації ідея інтраопераційного опромінювання (ІОПТ) у вигляді самостійного впливу або в комбінації із зовнішнім опромінюванням виявляється найкращою.

Одним із найуспішніших історичних аспектів застосування ІОПТ при пухлинах ЛОР-органів була розробка хірургічного методу захисту шкіри від променевих реакцій (30–40-ві роки ХХ століття). Хірурги спрямовували кілька високих доз рентгенівських променів на новоутвір ділянки голови чи шиї, тоді як здорова шкіра й підшкірні тканини тимчасово були зміщені вбік від пухлини. На завершення цієї «підшкірної терапії» шматочки шкіри зшивалися для нормального загоєння. Такий варіант використовували для опромінювання новоутворів навколоносових пазух, ротової порожнини, надгортанника, гортані, нерезектабельних пухлин щитоподібної залози, а також метастазів раку в лімфовузлі шиї (Beck, Barth, 1949). Хворі, проліковані таким шляхом з дозою 3000–15800 Р у комплексі із зовнішнім опромінюванням, не мали клінічних проявів новоутвору протягом 3–4 років, і в багатьох з них відзначався помітний паліативний ефект. У Росії радіохірургічний метод при пухлинах шиї був уперше застосований в онкологічному інституті ім. Герцена В.М. Зиковим, коли при нерадикальних операціях на лімфатичних шляхах шиї в рану закладалися препарати радіо-мезоторію (А.В. Бойко і співавт., 1996). Сучасне мегавольтне устаткування, що має «тканинозберігальну» енергію, вирішило проблеми, пов'язані із захистом шкіри. Активний розвиток радіотерапевтичної техніки з новими, більш оптимальними характеристиками призвів до тимчасового забуття методу ІОПТ.

Сучасна ера ІОПТ почалася з клінічних досліджень професора Абе в 1964 р. (Abe, Takahashi, 1984). Перші хворі отримали інтраопераційне опромінювання за допомогою  $Co^{60}$ , але невдовзі стала очевидною цінність електронного випромінювання лінійних прискорювачів, які почали активно поширюватися в 1960–1970 рр. Вона полягала в особливостях його просторового розподілу у тканинах, можливості підведення високої дози опромінювання за відносно малої проникної здатності. Найпоширенішими локалізаціями пухлини для впливу ІОПТ електронним пучком стали шлунок, сечовий міхур, підшлункова залоза (А.В. Бойко і співавт., 1996; В.М. Чиссов, 1996; А.В. Черниченко і співавт., 1996; В.Ю. Скоропад і співавт., 1997; 1998; Nag et al., 1996).

Клінічні дослідження з лікування хворих на рак ЛОР-органів розпочалися в 80-х роках у США. Garret і співавт. (1987) опублікували результати лікування 28 хворих на поширений рак орофарингеальної ділянки із застосуванням ІОПТ. Серед них виживання після лікування становило 67 % протягом першого року. Місцеві рецидиви спостерігалися у 13 % випадків, коли пухлина видалася повністю, і в 25 % — за наявності мікроскопічних її залишків. Якщо залишалися значні маси новоутвору, місцеві рецидиви виникали в 100 % випадків.

Група зі США, очолювана Garret, за станом на 1992 р., мала вже 235 спостережень лікування осіб з пухлинами голови й шиї із застосуванням ІОПТ (Rate et al., 1991; Cardella et al., 1996; Garret, 1994). Основними локалізаціями новоутвору були порожнина рота, ротові частини горла та гортані. Енергія застосовуваних електронів прискорювача становила 4–5 МеВ при разовій осередковій дозі (РОД) від 10 до 20 Гр. Усім хворим проводили ІОПТ у самостійному варіанті. На прикладі аналізу результатів лікування 28 пацієнтів на рак ротової порожнини і ротової частини горлянки показано, що в 21 з них відзначені добрі результати лікування, особливо при локалізації новоутвору в передніх відділах язика. При первинних пухлинах дворічне виживання становило 89 %, при рецидивних — 68 %.

Ця ж група вчених у 1994/95 рр. опублікувала результати терапії 82 осіб з метастазами в лімфовузлі шиї при вилікуванні первинної пухлини (80 % з них були діаметром понад 3 см) (Abe, Takahashi, 1984; Rate et al., 1994; Fruman et al., 1999). У 49 хворих була проведена попередня ПТ в радикальних дозах (60 Гр). Термін спостереження — 24 місяці. Відсутність рецидивів у межах полів ІОПТ відзначено в 78,2 %, при нерадикальних операціях — в 20 % випадків. Причинами прогресування були метастази в інші регіонарні лімфовузлі — 27 %, віддалені метастази — 35 %, метакронні пухлини — 29 %.

Інша група американських учених із клініки Мейо в 1993 р. мала досвід лікування 20 осіб з рецидивами і 8 — з первинними пухлинами, здебільшого ротоглоткової локалізації (Foote et al., 1994). Застосову-

вали ІОПТ електронами 6 МеВ з післяопераційною ПТ у дозі 60–62 Гр. У 14 з 28 пацієнтів протягом 5–7 міс. виникли рецидиви в зоні ІОПТ і суміжних ділянках, у 4 — віддаленні метастази.

Фахівці з пухлин голови й шиї Каліфорнійського університету США в 1995 р. мали досвід лікування із застосуванням ІОПТ 42 осіб з новоутворами голови й шиї різної локалізації (Cordelia W., Coteman et al., 1998). Показанням до ІОПТ були залишкові пухлини після ПТ (36) і місцевопоширений процес (8). Через 2 роки 76 % пацієнтів живі, зокрема 67 % — без ознак рецидиву. З 16 рецидивів лише 3 були у зоні дії ІОПТ. Рецидиви після неадекватних операцій (у 9 пацієнтів) виникли в середньому через 4 міс. після операції. Схожі результати отримано фахівцями з інших американських центрів, де в лікуванні пухлин голови й шиї застосовується ІОПТ (Vikram et al., 1985; Huang et al.).

Ця ж група вчених в 1998 р. опублікувала результати ІОПТ 42 хворих з метастатичними пухлинами шиї (39 рецидивних, 3 первинних) (Samantha A., Seaward et al., 1998). Через два роки після ІОПТ повне виживання відзначено в 58 % з них. Відзначено, що при N0–1 виживаність становила 84 %, N2 — 64 %. При N3 через залишки пухлини, які неможливо видалити, виживання більш як 2 роки не було.

Учені Колумбійського університету (США) з 1992 по 1998 рік пролікували 39 хворих з рецидивуючими новоутворами ротової і гортанної частин горла (Nag et al., 1996, 1998). У всіх визначалися клітини пухлини по краю резекції. Протягом 2 років рецидиви спостерігалися в 24 з них, як правило, протягом перших 6 місяців. Дворічна виживаність становила 8 %.

Досить серйозною проблемою ІОПТ пухлин голови й шиї зайнялися у Франції. Група з Марселя 1988 р. отримала досвід лікування 39 пацієнтів, відпрацювала деякі показання для застосування ІОПТ (Schmitt et al., 1994). У терміни спостереження 6–50 міс. живі та без ознак рецидиву 12 з 33 хворих на рак ротової частини горла та 3 з 6 — на рак язика.

Ця ж група в 1996 р. за даними спостереження 38 осіб з поширеним раком ротової частини горла після ІОПТ в РВД 20 Гр (енергія електронів 6–13 МеВ), відзначає безрецидивну виживаність через 3 роки 57 %, через 4 — в 28,5 % випадків (Schmitt et al., 1994). Основна причина смерті: рецидив, пізні метастази в регіонарні лімфатичні вузли, віддаленні метастази і метакронні пухлини.

У 1996–98 рр., продовжуючи збір матеріалу, Schmitt та співавт. набули досвіду лікування 56 хворих на поширений рак ротової частини горла з інфільтрацією кореня язика. Доза ІОПТ 15–20 Гр. Серед 43 пацієнтів з первинними пухлинами живі протягом 2 років 12 (Schmitt et al., 1996, 1998).

Група німецьких учених із м. Фрайбурга застосувала ІОПТ в дозах 15–25 Гр у самостійному ва-

ріанті і в дозі 13–15 Гр — в поєднанні з ПТ (Nilles et al., 1994). При спостереженні протягом 4 років виявлено 13 рецидивів з 15 спостережень рецидивних пухлин і 2 з 18 первинних пухлин орофарингеальної локалізації. Відзначається значне скорочення часу лікування.

Інша група вчених Німеччини (м. Ахне) опублікувала результати п'ятирічного досвіду застосування ІОПТ на прикладі лікування 95 осіб з новоутворами ЛОР-органів чи суміжної локалізації (Spaeth et al., 1997, 1998). Практично в усіх 80 хворих ІОПТ застосовано як паліативний метод і тільки у 15 — як етап радикального лікування. Відзначено добрий паліативний ефект ІОПТ, збільшення тривалості життя. Енергія застосовуваних електронів становила 5–7 МеВ, середня доза — 20 Гр.

Проводиться клінічна апробація методу інтраопераційної ПТ при злоякісних новоутворах щитоподібної залози. Отримані перші результати є обнадійливими (Woltetal., 1995).

Набагато менший досвід ІОПТ при пухлинах голови й шиї, порівняно з Європою і Америкою, у вчених Японії, попри те, що вони є засновниками цього методу. У 1992–1994 рр. група з м. Окінава опублікувала результати ІОПТ у самостійному варіанті у 25 хворих на рак голови й шиї (Toita et al., 1992, 1994). Енергія електронів — 6–18 МеВ, разова доза — 10–30 Гр. Дворічне виживання в межах зони ІОПТ становило 0 % для паліативних утручань, 33 % — для неадекватних і 70 % — для радикальних операцій.

Інтраопераційна ПТ при злоякісних пухлинах ЛОР локалізації можлива не лише за допомогою дистанційного електронного впливу. Останнім часом у США в Колумбійському університеті під керівництвом професора S. Nag розробляється метод інтраопераційної брахітерапії (Haller et al., 1996; Nagetal., 1998). Основним показанням для її проведення є рецидивуючі пухлини, розташовані на анатомічних ділянках, недоступних для інтраопераційної дистанційної терапії. У даний час пролікували 29 осіб. Сумарна доза — 7,5–12,5 Гр. Відзначено 67 % виживаності під час спостереження протягом 21 місяця.

У Росії ефективність методу інтраопераційної ПТ вивчається в трьох центрах: МНДОН ім. П.А. Герцена, МРНЦ РАМН (м. Обнінськ) та НДІ онкології ТНЦ СО РАМН (м. Томськ). Проте досвід застосування ІОПТ при пухлинах голови й шиї дуже невеликий і має характер клінічної апробації методу (В.І. Попович і співавт., 1995; А.В. Бойко і співавт., 1996, 1998, 1999; В.Ю. Скоропад, 1998; А.В. Черниченко і співавт., 1996).

У НДІ онкології Томського наукового центру РАМН можливості застосування ІОПТ у комбінованому лікуванні деяких місцевопоширених пухлин голови й шиї вивчаються з 1990 року. Клінічною моделлю служать пухлини орофарингеальної ділянки, новколоносових пазух і поширений метастатичний процес у лімфошляхах шиї (N3) при вилікуванні

первинній пухлині. Інтраопераційна ПТ низькоенергетичним електронним пучком енергією 6 МеВ малогабаритного бетатрона в дозі 10–14 Гр проведена у 76 осіб з поширеним раком орофарингеальної ділянки. Проводилось опромінювання ложа пухлини і шляхів регіонарного метастазування після виконання радикального хірургічного втручання. Показано, що у хворих, які отримали ІОПТ, середня тривалість життя без рецидивів збільшилася на 12–16 міс. Показник безрецидивного дворічного виживання вірогідно зріс від 43 % у контрольній групі до 62 % — в досліджуваній. П'ятирічна виживаність збільшилася від 23 % у контрольній групі до 36 % — у групі хворих із застосуванням ІОПТ.

Обнадійливі результати отримано також при новоутворах навколоносових пазух, передусім верхньощелепної і гратчастого лабіринту. При аналізі трирічних результатів помітно збільшувалася тривалість безрецидивного періоду загальної виживаності хворих (В.І. Попович і співавт., 1998, 1999; Poroovitch et al., 1998, 1999).

Інтраопераційна ПТ проведена також у 26 осіб з поширеним метастатичним процесом на шії при вилікуваній первинній пухлині. Поєднання ІОПТ з операцією Крайля, що проводиться у цієї категорії хворих, дозволило забезпечити виживання протягом року в 88 % з них, 2 р. — 57, 3 р. — 36 %. До чотирирічного рубежу дожили 6 % пацієнтів. Спостерігається значне збільшення тривалості життя, що дозволяє вважати цей метод перспективним для подальшого застосування (В.І. Попович і співавт., 1999).

Таким чином, в ідеології застосування інтраопераційної ПТ пухлин голови й шиї історично склалися чотири напрями опромінювання: мобілізованих хірургічним шляхом нерезектабельних пухлин; макроскопічних нерезектабельних залишків новоутвору після нерадикальної операції; ложа пухлини після хірургічного втручання, але за наявності її мікроскопічних залишків; ложа пухлини після радикальної операції без її мікроскопічних залишків.

Перший варіант у світлі успіхів розвитку сучасних засобів опромінювання нині становить лише історичний інтерес. Другий варіант, у зв'язку з його наперед відомою паліативністю, має й матиме дедалі обмежене застосування. Крім того, інтраопераційне опромінювання нерезектабельних ділянок пухлини в зоні великих судин значно підвищує кількість ерозивних кровотеч, а тому є недоцільним (Fruman et al., 1999).

Невисока ефективність третього напрямку добре обґрунтована в роботах Garret і співавт. (1987, 1994), Sraeth і співавт. (1997). Проте застосування методу для лікування хворих з рецидивами на фоні хемо- і радіорезистентності пухлини є досить перспективним, особливо з урахуванням відсутності будь-яких інших методик протипухлинного впливу.

Досвід застосування ІОПТ у четвертому, оптимальному випадку дуже невеликий (В.І. Попович і співавт., 1998, 1999; Halles et al., 1996; Nag et al.,

1998; Schmitt et al., 1994, 1998). Світовий досвід не перевищує кількох сотень хворих. Частково це пов'язано з новизною методу, а здебільшого — з технологічними труднощами застосування ІОПТ на лінійних прискорювачах.

Таким чином, попри певні успіхи, досягнуті в лікуванні голови й шиї із застосуванням ІОПТ, залишається ряд нерозв'язаних питань. Не відпрацьовані показання до даного виду терапії, не визначено його переваги й недоліки, місце і роль у розмаїтті використовуваних методів лікування таких хворих. Разом з тим реальні переваги одного методу перед іншим можна визначити лише за наявності значно більшої кількості спостережень. У зв'язку з цим необхідне подальше вивчення питань застосування інтраопераційної ПТ при комбінованому лікуванні хворих з пухлинами ЛОР-органів.

## Література

1. Бойко А.В., Черниченко А.В., Чиссов В.И. и др. // *Вести рентгенол. и радиол.* — 1996. — № 2. — С. 45–48.
2. Бойко А.В., Чиссов В.И., Черниченко А.В. и др. // *Рос. онкол. журн.* — 1996. — № 3. — С. 15–19.
3. Попович В.И., Кицманюк З.Д., Мусабаева Л.И. *Новые методы и методики лучевой терапии в лечении опухолей головы и шеи // Проблемы современной онкологии: Тез. докл. IV Всерос. съезда онкологов.* — Ростов-на-Дону, 1995. — С. 166–168.
4. Попович В.И., Кицманюк З.Д., Шишкин А.А., Ходкевич Б.С. *Комбинированное лечение рака полости рта с применением ИОЛТ // Онкология-98: Сб. науч. тр.* — Челябинск, 1998. — С. 245–246.
5. Попович В.И., Кицманюк З.Д., Зырянов Б.Н., Мусабаева Л.И. *Дистанционная и интраоперационная электронная терапия опухолей головы и шеи.* — Томск, 1999. — 146 с.
6. Попович В.И., Кицманюк З.Д., Демочко В.Б. *Сравнение эффективности методик лучевого воздействия при комбинированном лечении орофарингеальных опухолей // Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей: Тез. докл.* — Ростов-на-Дону, 1999. — С. 125–126.
7. Попович В.И., Ходкевич Б.С., Демочко В.Б. *ИОЛТ в лечении рака орофарингеальной области // Проблемы современной онкологии: Матер. юбил. конф.* — Томск, 1999. — С. 257–258.
8. Попович В.И., Шишкин А.А., Лой В.А. *Применение ИОЛТ для лечения распространенных метастатических опухолей шеи // Там же.* — Томск, 1999. — С. 258–259.
9. Попович В.И., Шишкин А.А. *Возможности ИОЛТ при лечении распространенных метастазов шеи // Опухоли головы и шеи: Матер. межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием.* — Барнаул, 1999. — С. 162–163.
10. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Мардынский Ю.С. *Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ): преимущества, недостатки, перспективы // Актуальные вопросы лучевой диагностики и интервенционной радиологии: Матер. конф.* — СПб, 1997. — С. 89.
11. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Мардынский Ю.С. // *Рос. онкол. журн.* — 1997. — № 5. — С. 53–56.
12. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. // *Там же.* — 1998. — № 5. — С. 55–58.
13. Чиссов В.И., Бойко А.В., Черниченко А.В. и др. *Интраоперационное облучение — расширение возможности лучевой терапии // Актуальные вопросы онкологии: Матер. междунар. симпозиума.* — СПб, 1996. — С. 263–264.
14. Черниченко А.В., Чиссов В.И., Бойко А.В. и др. *Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) — новая идеология комбинированного лечения // Тез. матер. 1-го съезда онкологов СНГ.* — 1996. — Т2. — С. 617.

15. Abe M., Takahashi M., Jabumoto E. et al. // *Cancer* 45. Vol. 40-48, 1980.
16. Abe M., Takahashi M. // *Int. J. Radiat., Oncol. Phys.* — 1984. — Vol. 1. — P. 863-868.
17. Beck I., Barth G. // *Strahlenherapie.* — 1949. — Bd. 78. — S. 385-392.
18. Cardella W. Coleman, Mack Roach III. et al. Local control and complications after the use of electron beam intraoperative radiotherapy (EB-IORT) in high-risk head and neck patients // *The 6 Intern. Congr. For IORT.* — S. Francisco, 1996.
19. Foote R.L., Mc.Caffrey T.V., Olsen K.D. et al. Intraoperative electron beam therapy for advanced or recurrent head and neck cancer // *IORT-94. 5 th International Symposium: Abstracts and Posters.* — Lion. France. 1994. — P. 26.
20. Fruman S. B., Hamaker R. Y., Rate W.R. et al. // *Laryngoscope.* — 1999. — Vol. 105(6). — P. 575-578.
21. Garret P., Pugh N., Ross D. et al. Intraoperative radiation therapy for advanced in recurrent Head and Neck Cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1987. — Vol. 13, № 5. — P. 785-788.
22. Garret P., Rate W., Hamaker R. et al. IORT in Head and Neck Cancer with Tongue invasive. // *IORT-94. 5-th International Symposium: Abstracts and Posters.* — Lion, France, 1994\*. — P. 24.
23. Huang D., Jonson C., Schmid-Ulrich K. et al. // *Radioter. Oncol.* — 1992. — Vol. 24. — P. 87-93.
24. Haller J.R., Montain R.E., Schuller D.E., Nag S. // *Am. J. Otolaryngol.* — 1996. — Vol. 17, № 5. — P. 308-310.
25. Nag S., Schuller D., Pak V. et al. // *Radioter. Oncol.* — 1996. — Vol. 41, № 2. — P. 125-30.
26. Nag S., Schuller D., Martinez - Monge R. et al. Intraoperative electron beam radiotherapy and HDR Brachytherapy for previously unirradiated Head and Neck Cancers // *The 6 Intern. Congr. for IORT.* — S. Francisco, 1996.
27. Nag S., Schuller D.E., Martinez-Monge R. et al. Intraoperative electron beam radiotherapy for previously irradiated unresectable Head and Neck malignancies // *ISIORT-98. 1st Congress of the international society of intraoperative radiation therapy.* — Pamplona. Spain 1998. — P. 39.
28. Nag S., Schuller L.E., Martinez-Monge R. et al. Intraoperative high dose rate brachytherapy can be used to treat patients with previously irradiated head and neck recurrences at inaccessible sites // *Ibid.* — P. 40.
29. Nilles A., Stoll P., Frommhold H., Schilli W. Preliminary results of IORT in head and Neck Tumors. // *IORT-94. 5-th International Symposium: Abstracts and Posters.* — Lion. France. 1994. — P. 27.
30. Popovitch W.I., Kitsmanyuk Z.D., Demochko V.B. Intraoperative radiation therapy in the combined treatment of oral cavity cancer // *Revista de Medicina. 1-st congress of the international society of IORT.* — Spain, 1998.
31. Popovitch W.I., Kitsmanjuk Z.D., Musabaeva L.I. Intraoperative radiation therapy in the treatment of oral cavity cancer // *6-th International congress on Oral Cancer. 15-18 Febr. 1999.* — New Delhi. India. — P. 113.
32. Rate W.R., Garrett P., Hamaker R. et al. // *Cancer.* — 1991. — Vol. 67. — P. 2738-2740.
33. Rate W., Garrett P., Hamaker R. et al. Surgery and intraoperative radiation therapy (IORT) for advanced Neck lymph node metastases // *IORT-94. 5-th International Symposium: Abstracts and Posters.* — Lion, France, 1994. — P. 28.
34. Samantha A. Seaward, Cardella W. Coleman, Penny Sneed et al. Electron beam intraoperative radiotherapy following neck dissection // *ISIORT-98. 1-st Congress of the international society of intraoperative radiation therapy.* — Pamplona, Spain. 1998. — P. 1-8.
35. Spaeth J., Andreopoulos D., Linder T. et al. // *Oncol.* — 1997. — Vol. 54, № 3. — P. 208-213.
36. Spaeth J., Andreopoulos D., Linger T. et al. // *Laryngorhinootologie.* — 1997. — Vol. 76, № 1. — P. 36-41.
37. Spaeth J., Aadreopoulos D., Schlondorff G., Amman J. Palliative IORT in the treatment of advanced and recurrent head and neck cancer // *ISIORT-98. 1-st Congress of the international society of intraoperative radiation therapy.* — Pamplona, Spain. 1998. — P. 1-10.
38. Schmitt Th., Cowen D., Pech-Gourd F. et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) for Head and Neck (HN) Cancers in France // *IORT-94. 5-th International Symposium: Abstracts and Posters.* — Lion, France. 1994. — P. 22.
39. Schmitt Th., Prades J.M., Pinto N. et al. Intraoperative radiotherapy as a part of a radiosurgical treatment for locally advanced orofaryngeal carcinomas with major involvement of the base of the tongue // *Ibid.* — P. 25.
40. Schmitt Th., Prades J.M., Favvel V. et al. Intraoperative radiation therapy for locally advanced orofaryngeal carcinomas with major extension to the base of the tongue: 5 years results of a prospective study // *The 6-th Intern. Congr. For IORT.* — S. Francisco, 1996.
41. Schmitt Th., Alzieug C., Pech - Gourd F. et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) for Head and Neck tumors in France // *Ibid.* — S. Francisco. 1996.
42. Schmitt Th., Portois C., Loubcyn R. et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) for locally advanced oropharyngeal carcinomas: the Bellevue Hospital (Saiut-Etienne experience) // *ISIORT-98. 1st Congress of the international society of intraoperative radiation therapy.* — Pamplona, Spain, 1998.
43. Toita T., Mikuriya S., Uno T. et al. // *J. Jpn. Soc. Cancer Ther.* — 1992. — Vol. 27. — P. 1101-1109.
44. Toita T., Nacano M., Tokisawa J. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1994. — Vol. 30, № 5. — P. 1219-1224.
45. Vikram B., Strong E., Shah J. et al. // *Am. J. Surg.* — 1985. — Vol. 150. — P. 485-487.
46. Wolt G., Geyer E., Langsteger W. et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 1995. — Vol. 21, № 4. — P. 357-359.

В.І. Попович, В.М. Рижик, П.Ф. Дудій  
Івано-Франківський державний медичний  
університет

## Питання оптимізації інтраопераційної променевої терапії при злоякісних пухлинах ЛОР-органів

### Повідомлення 2. Ускладнення

### Optimization of intraoperative radiation therapy in ENT tumors.

### Communication 2. Complications

У зв'язку з розвитком нових методів і методик комбінованого і комплексного лікування злоякісних пухлин сучасна онкологія домоглася значних успіхів у лікуванні місцевопоширених пухлин ЛОР-органів. П'ятирічна тривалість життя у таких пацієнтів нині збільшилася на 12-15 % порівняно з даними 15-річної давності. Водночас нас не можуть задовольнити й ці результати. Один із перспективних напрямків поліпшення результатів лікування ЛОР-онкологічних хворих пов'язують з нарощуванням сумарної осередкової дози (СОД) променевої терапії (ПТ). Проте застосування з цією метою традиційних методик ПТ неможливе через ушкодження нормальних тканин. У цій ситуації методика інтраопераційної променевої терапії (ІОПТ) більш перспективна, оскільки може застосовуватися або у самостійному варіанті, або у поєднанні з іншими методиками ПТ.

Досвід застосування ІОПТ поки що не дуже великий, не відпрацьовані показання, протипоказання, оптимальні дози, не визначені його переваги й недоліки. До негативних наслідків застосування будь-якого методу ПТ належить розвиток радіаційних ушкоджень, їх зв'язок із дозами, видами випромінень тощо. Тому вивчення цих питань має величезне значення у становленні та розвитку методу.

Ускладнення, пов'язані з ІОПТ, можна поділити, як і при фракціонованому електронному опромінюванні, на ранні та пізні. Результати експериментальних досліджень показали, що ранні ускладнення пов'язані з гострим розладом мікроциркуляції в зоні опромінювання і визначають розвиток у рані гострих гнійно-некротичних процесів у ранні терміни після оперативного втручання. При мікроскопії в ранні терміни після дії випромінення спостерігаються виражені явища вазоконстрикції дрібних судин, яка викликає ішемію тканин [1]. Далі вазоконстрикція змінюється вазодилатацією. Відзначається паретичне розширення капілярів, агрегація еритроцитів, лейкоцитарна інфільтрація. Електронномікроскопічні дослідження пухлинного ложа після ІОПТ у дозі 30 Гр з енергією електронів 6 МеВ на 1, 3, 7 і 14-й день після опромінювання показали також пряму ушкоджувальну дію випромінення на ендотелій капілярів і основну мембрану, внаслідок чого порушувалася їх цілісність [2]. Ушкодження дрібних судин спричиняє виражене ураження великих судин через порушення функції *vasa vasorum*, викликаючи некроз стінок магістральних артерій [3].

Пізні променеві ускладнення пов'язані з фіброзом, що розвивається в тканинах, підданих впливу ІОПТ. Такі фіброзні зміни в тканинах виникають вже на 7–14-й день після опромінювання, що проявляється посиленням продуктування колагену [4–6].

Wang et al. [7] при дослідженні порушень у тварин, які зазнали ІОПТ у дозах від 20 до 30 Гр, виявили виражені променеві зміни в нормальних тканинах, навіть до появи променевої виразки. Дані зрушення були визнані невідновлюваними, а рекомендованою дозою ІОПТ така, що не повинна перевищувати 20 Гр.

При аналізі результатів ІОПТ у 70 пацієнтів з метастатичним ураженням шийі ускладнення у вигляді незагойних ран Spaeth et al. [8, 9] зазначили у 8 з них, утворення нориць — у 3, реактивні набряки верхньої кінцівки — у 2. Водночас, за даними Samantha et al. [10], паліативна ІОПТ у невисоких дозах на ділянку додаткового нерва при нерадикальних операціях не спричиняє жодних серйозних ускладнень під час спостереження протягом тривалого часу; Haller et al. [11] показали, що ускладнення наставали в 16,8 % випадків після ІОПТ у 53 хворих на рак голови та шийі. Кількість ускладнень прогресивно збільшувалася зі зростанням дози ІОПТ з 7,5 до 20 Гр. При аналізі п'ятирічного досвіду паліативного застосування ІОПТ у дозі 20 Гр з енергією електронів 7 МеВ у 120 хворих на рак ЛОР-органів ускладнення було виявлено у 27: в 11 — набряк гортані, що викликав необхідність проведення

термінової трахеотомії, у 8 — місцевий некроз тканин, у 3 — утворення нориць.

Разом з тим використання ІОПТ електронами 9 і 14 МеВ у дозі від 10–22,5 Гр (у середньому 13,7 Гр) у 28 пацієнтів не викликало вираженого зростання кількості післяопераційних ускладнень [12]. Лише в 1 пацієнта сталося гостре нагноєння підшкірної клітковини. Проте у віддаленому періоді автори зареєстрували кілька випадків периферичної нейропатії, 1 випадок кровотечі, не пов'язаної з прогресуванням пухлини, і в 1 обстеженого утворилася пізня нориця. При аналізі результатів лікування 60 хворих на рак язика і ротової частини гортані, за допомогою ІОПТ електронами від 6 до 14 МеВ у дозах 13–25 Гр, через 14–15 місяців після лікування в 1 пацієнта був відзначений гортанний некроз з проведенням наступної ларингектомії і також в 1 — фарингеальний фіброз [13]. Американські автори при застосуванні ІОПТ електронами 4–5 МеВ у дозі 15–20 Гр у 30 хворих на рак ротової порожнини і ротової частини гортані відзначили 2 смертельних випадки в післяопераційному періоді [14, 15].

При застосуванні ІОПТ електронами 6–9 МеВ у дозі 15 Гр у 40 осіб з новоутвором основи черепа субдуральна гематома мала місце в 1, лікворея — у 2, головний біль у більшості. В 1 випадку спостерігався летальний кінець, пов'язаний із ІОПТ [16]. Ад'ювантна інтраопераційна ПТ у дозі 14–20 Гр електронами з енергією 9 МеВ у 42 пацієнтів з високим ризиком рецидиву раку голови й шийі викликала гострі ускладнення, пов'язані з ІОПТ, у 14 % спостережень [17].

Використовуючи електрони 6–18 МеВ, у дозах 10–30 Гр у 25 хворих на рак орофарингеальної зони протягом 2-річних спостережень Toita et al. [18, 19], виявили у 32,8 % ускладнення, зокрема серед них, і такі складні й тяжкі, як некроз кістки (нижня щелепа) — у 4 і кровотечі з сонної артерії — у 3. Кількість ускладнень різко збільшилася при підвищенні дози ІОПТ до 20 Гр. Автори рекомендують проводити ІОПТ невисокими дозами з наступним адекватним післяопераційним променевим лікуванням.

Наслідки призначення високих доз ІОПТ (понад 20 Гр) Alfonso et al. [20] характеризують як синдром переопромінення. Так, у 7 з 8 пацієнтів після опромінювання шийі було виявлено розвиток вираженого мієліту (87,5 %). Морфологічні дослідження, виконані у померлих, показали виражені зміни в білій речовині нервових волокон — набряк і некроз, а у віддаленому періоді ці ураження характеризувалися як облітеруючий васкуліт.

Пізніше Samantha et al. [10], застосовуючи електрони енергією 6 МеВ в осередковій дозі 14 Гр при метастатичних пухлинах шийі, виявили післяопераційні ускладнення, пов'язані з ІОПТ, у 27 % випадків.

Група авторів з Томського НДІ онкології використовувала ІОПТ електронами енергією 6 МеВ у дозі 10 і 14 Гр при комбінованому лікуванні осіб з місцевопоширеними пухлинами орофарингеальної локалі-

зації і виявила збільшення кількості ускладнень. Загоєння ран вторинним натягом у контрольній групі простежувалося у 18 % хворих, при ІОПТ 10 Гр — у 29,5 %, при ІОПТ 14 Гр — у 90 %. Відзначено тяжкий перебіг відновного процесу в рані після ІОПТ у дозі 14 Гр. У даній групі спостерігався один випадок смерті [21–27]. Морфологічне вивчення особливостей раннього процесу при впливі ІОПТ виявило таке:

при дозі електронів 10 Гр у першу фазу раннього процесу в стінках рани визначаються виражені набряково-запальні зміни;

після разової дози електронів 14 Гр в першу фазу раннього процесу відбуваються значні альтернативно-деструктивні процеси;

уповільнена фізіологічна регенерація рани відзначається у другій та третій фазі раннього процесу в основному після разової дози 14 Гр.

Загоєння у результаті ІОПТ після операції Крайля, що проводилася хворим з поширеним метастатичним процесом на шиї при виліковній первинній пухлині, також мало особливості, пов'язані з використанням на попередніх етапах терапії радіотолерантністю нормальних тканин. На 13–15-ту добу після операції серед повного благополуччя та спроможності шва у 8 з 26 пацієнтів спостерігалася розходження країв рани без ознак нагноєння. Утворювалася відкрита рана з незначним фіброзним нальотом і великою кількістю серозних виділень. На дні рани були островці блідих, в'ялих грануляцій. Далі відбувалося повільне загоювання через грануляції за типом вторинного натягання [23–26].

Проаналізовано зведені віддалені наслідки лікування 385 пацієнтів, у 21 з яких були пухлини ЛОР-органів. Вони лікувалися в клініках Сан-Франциско і Мадрида та отримали ІОПТ у дозі 8–20 Гр (середнє значення 15 Гр) з наступним дистанційним опромінюванням у дозі 46–50 Гр [3]. Різного роду ускладнення виникли у 43 % з них. Ранні ускладнення, пов'язані з проведенням ІОПТ, виявлені в 51 % спостережень, з яких 32 % ускладнень трактувалися як середньої тяжкості чи тяжкі, в 1 % мав місце летальний кінець. У 49 % хворих відзначені пізні помірні чи складні ускладнення.

Науковці Kobayashiy et al. (1998) [4, 5] виявили, що дози 20–30 Гр електронами 12 МеВ викликають у віддаленому періоді виражену плексалгію, в кістках хребта — помітні явища остеопорозу, аж до компресійного перелому хребців за відсутності їх метастатичного ураження.

Досить високі дози ІОПТ, що призводять у віддаленому періоді до ускладнень різного ступеня вираженості й тяжкості, викликають і такі тяжкі ускладнення, як променевиї рак. При аналізі у 195 пацієнтів із тривалою виживаністю (з них 16 — з пухлинами голови й шиї) в анамнезі (в діапазоні 55–162 міс.) було відзначено в 3 % випадків розвитку нового раку в зоні опромінювання і в 2 % — дуже пізні рецидиви, умовно розцінені як нова пухлина [28].

Таким чином, на думку багатьох авторів, при застосуванні ІОПТ в осіб із пухлинами голови й шиї

підвищення дози понад 13,5–15 Гр призводить до різкого збільшення кількості ускладнень. Дія електронами низьких енергій (4–6 МеВ) викликає почастішення ранніх гострих реакцій з боку тканин, що потрапляють у зону опромінювання. Це впливає на перебіг післяопераційного періоду та призводить до розвитку ускладнень гнійно-некротичного характеру. Застосування електронів високих енергій (9–14 МеВ) істотно не впливає на перебіг раннього післяопераційного періоду, а в подальшому виникають пізні порушення: фіброз підлеглих тканин, периферична невропатія, недостатність стінки магістральних судин, утворення променевого раку.

Зважаючи на це, щоб запобігти розвитку ускладнень, пов'язаних з проведенням ІОПТ, доцільно застосовувати невисокі одноразові дози (10–13 Гр) із наступною адекватною післяопераційною дистанційною ПТ.

У підсумку можна сказати, що інтраопераційна ПТ знаходить дедалі більше поширення у клінічній онкології. Разом з тим ускладнення, пов'язані з її проведенням, затьмарюють отримані хороші результати. Кількість як ранніх, так і пізніх ускладнень досить велика, а їх профілактика розроблена слабо. У зв'язку з цим потрібно глибше вивчити ці питання, особливо при застосуванні низькоенергетичних пучків електронів.

## Література

1. Neu E., Michailov M.C., Duhmke E. et al. // *ISIORT-98. — 1st Congress of the international society of intraoperative radiation therapy. — Pamplona (Spain), 1998. — P. 31.*
2. Siegle R.J., Houser S., Nag S. et al. // *Dermatol. surg.* — 1995. — Vol. 21, № II. — P. 975–978.
3. Santos M., Ortiz de Urbina D., Calvo F.A. // *ISIORT-98. 1st Congress of the international society of intraoperative radiation therapy. — Pamplona (Spain), 1998. — P. 29.*
4. Kobayashiy M., Araki K. *The ultrastructural changes of the tumor environment in the early phase after irradiation / bid.* — P. 24.
5. Kobayashiy M., Araki K., Matsuura K. et al. // *Ibid.* — P. 32.
6. Michailov M., Neu E., Wilkovski R. et al. // *Ibid.* — P. 34.
7. Wang J., Zhong J. // *Ibid.* — P. 33.
8. Spaeth J., Andreopoulos D., Unger T. et al. // *Oncol.* — 1997. — Vol. 54, № 3. — P. 208–213.
9. Spaeth J., Andreopoulos D., Unger T. et al. // *Laryngorhinootol.* — 1997. — Vol. 76, № 1. — P. 36–41.
10. Samantha A. Seaward, Cardella W. Coleman, Penny Sneed. et al. *Electron beam intraoperative radiotherapy following neck dissection. // ISIORT-98. 1st Congress of the international society of intraoperative radiation therapy. — Pamplona (Spain), 1998. — P. 8.*
11. Haller J.R., Montai R.E., Schuller D.E., Nag S. // *Am. J. Otolaryngol.* — 1996. — Vol. 17, № 5. — P. 308–310.
12. Fruman S.B., Hamaker R.Y., Rate W.R. et al. // *Laryngoscope.* — 1999. — Vol. 105, № 6. — P. 575–578.
13. Schmitt Th., Cowen D., Pech-Gourde F. et al. // *IORT-94. 5th International Symposium: Abstracts and Posters. — Lion (France), 1994. — P. 26.*
14. Garret P., Rate W.R., Hamaker R.Y. et al. *IORT in Head and Neck Cancer with Tongue invasive / bid.* — P. 24.
15. Schuller D.F., Grecula Y.C., Gahbauer R.A. et al. // *Arch. Otolaryngol. Head and Neck Surg.* — 1997. — Vol. 123, № 2. — P. 139–144.
16. Nag S., Schuller D., Pak U. et al. // *Radiat. Ther. Oncol.* — 1997. — Vol. 31. — P. 112–116.

17. Coleman C.W., Roach M., Ling S.M. et al. // *Radiat. Ther. Oncol.* — 1997. — Vol.31. — P.105–111.
18. Toita T., Mikuriya S., Uno T. et al. // *J. Japn. Soc. Cancer Ther.* — 1992. — Vol. 27. — P. 1101–1109.
19. Toita T., Nacano M., Tokisawa J. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1994. — Vol. 30, № 5. — P. 1219–1224.
20. Alfonso E.R., Gregorio M.A., Mateo P. et al. // *Eur. Radiol.* — 1997. — Vol. 7, № 3. — P. 400–401.
21. Попович В.И., Кицманюк З.Д., Шишкин А.А., Ходкевич Б.С. Комбинированное лечение рака полости рта с применением ИОЛТ // *Онкология-98: Сб. науч. тр.* — Челябинск, 1998. — С. 245–246.
22. Попович В.И., Фролов В.Н., Шишкин А.А., Демочко В.Б. // *Актуальн. вопр. онкол.* — Вып. VI. — Кемерово, 1997. — С. 160–161.
23. Попович В.И., Муссабаева Л.И., Фролов В.Н., Хоткевич Б.С. Актуальные проблемы клинической онкологии // *Матер. междунар. конф.* — Улан-Удэ, 1999. — С. 217–218.
24. Попович В.И., Кицманюк З.Д., Муссабаева Л.И., Шишкин А.А. Частота осложненной при ИОЛТ опухолей головы и шеи // *Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей: Тез. докл.* — Ростов-на-Дону, 1999. — С. 128–129.
25. Попович В.И., Демочко В.Б., Фролов В.Н., Хоткевич Б.С. Послеоперационный период при применении интраоперационной лучевой терапии в разных дозах // *Эпидемиология, диагностика и лечение больных раком полости рта, языка, глотки: Сб. статей / Под ред. Ю.С. Сидоренко, П.В. Светицкого.* — Ростов-н.Д.: Изд-во РГМУ, 1999. — С. 97–99.
26. Попович В.И., Зырянов Б.Н., Кицманюк З.Д., Муссабаева Л.И. Дистанционная и интраоперационная электронная терапия опухолей головы и шеи. — Томск, 1999. — 146 с.
27. Popovitch W.I., Kitsmanyuk Z.D., Frolov V.N. // *ISIORT-98. — 1st congress of the international society of intraoperative radiation therapy.* — Pamplona (Spain), 1998. — P. 34.
28. Peubla F., Aginovic I., Aristu J. et al. // *Ibid.* — P. 1–5.

Л.В. Платинский, В.В. Брюзгин

ГУ Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина РАМН (Москва, Россия)

### **Сегидрин в паллиативном лечении онкологических больных в амбулаторных условиях** **Sehydrin in palliative outpatient cancer treatment**

Сегидрин представляет собой гидразинсульфат, в результате экспериментального изучения которого установлена определенная противоопухолевая активность [1]. Препарат не обладает непосредственно цитотоксическим действием, но является весьма активным биологическим веществом [2]. Многоцентровые клинические испытания сегидрина проведены в восьмидесятых годах прошлого века. В результате кооперированных исследований установлена незначительная объективная противоопухолевая эффективность — из 740 лишь у 6 больных наблюдалась регрессия опухоли более чем на 50 %. Однако симптоматический эффект отмечался почти у половины пациентов (46,6 %) [3]. Сведения о сочетанном применении сегидрина и стандартной химиотерапии единичны и неопределенны.

В настоящем исследовании, проведенном в отделении амбулаторной диагностики и лечения РОНЦ, на первом этапе оценивалась роль сегидрина как противоопухолевого средства. Кроме того, в задачу исследования входило определение симптоматического действия препарата, его способности уменьшать болевой синдром, а также возможностей сегидрина как психотропного средства. В дальнейшем изучалось влияние этого препарата на эффективность химиотерапии.

В основу исследования положены наблюдения над больными, получающими сегидрин с 1994 года. У 216 пациентов сегидрин применялся в качестве единственного противоопухолевого или симптоматического средства после того, как возможности химиотерапии были исчерпаны. Возраст больных был в пределах 23—74 лет, средний возраст — 58 лет. Мужчин было 92, женщин — 124, все с распространенной стадией заболевания и ранее получили от 2 до 19 курсов химиотерапии; 130 пациентам в прошлом проводилась лучевая терапия. Лечение сегидрином началось в неблагоприятных условиях при прогрессировании основного заболевания или невозможности осуществлять химиотерапию в связи с неудовлетворительными показателями крови. Общее состояние большинства пациентов по критериям ВОЗ в среднем оценивалось как 2,9. У 22 (10 %) больных сегидрин использовался в качестве 2-й линии химиотерапии, у 125 (58 %) — 3-й и у 69 (32 %) — 4-й линии лечения.

Препарат назначался через 2 часа после еды по 1 таблетке (60 мг) 3 раза в день у 174 больных и по 1 таблетке 2 раза в день у 42. Курс лечения 1 месяц. Интервал между курсами 2 недели. Больные получали от 1 до 7 курсов. Продолжительность лечения от 1 до 9 месяцев, в среднем 2,5 месяца.

Объективный эффект выявлен у 22 (10,2 %) больных, частичный объективный эффект — уменьшение опухоли более чем на 50 % продолжительностью более 1 месяца — у 3 (1,4 %): у 1 больного мелкоклеточным раком легкого, 1 — раком носоглотки и у 1 с меланомой.

Незначительное объективное улучшение — уменьшение опухолевых узлов менее чем на 50 % или стабилизация процесса на срок более 1 месяца наблюдалось у 85 (39,4 %) пациентов. При этом у 19 (8,8 %) опухоль уменьшилась на 25–50 %.

В предыдущих исследованиях установлено, что сегидрин обладает выраженным симптоматическим действием, которое проявляется в снижении лихорадки, уменьшении кровохарканья, дыхательной недостаточности, отеков, улучшении общего самочувствия, повышении двигательной активности, усилении аппетита, снижении интенсивности болей. Паллиативный эффект выявлен у 45,6–70 % больных [3, 4].

Симптоматическое улучшение наступало через 3–9 недель от начала приема препарата. Повышение активности, бодрости, уменьшение слабости наблюдалось более чем у половины больных и продолжалось от 1,5 до 9 месяцев. Существенное улучшение аппе-

тита в сочетании с увеличением массы тела отмечено у 14 (6,5 %) пациентов. Незначительное повышение аппетита у 43 % больных не вызвало увеличения массы. Применение сегидрина привело к полному исчезновению болей с отказом от обезболивающих у 3 из 80 больных, у 11 (14 %) снижение интенсивности болей сопровождалось сокращением приема обезболивающих средств. Они перешли на менее активные препараты. Психотропное действие сегидрина проявлялось в уменьшении депрессии у 22 (28 %) больных, улучшении настроения, иногда появлении эйфории и начиналось уже через 2–3 недели от начала приема препарата. Остальные проявления симптоматического эффекта возникали менее чем у трети больных.

Токсические реакции, выражавшиеся в тошноте и рвоте, были отмечены у пациентов, получавших препарат в суточной дозе 120–180 мг (2–3 таблетки). Эти явления купировались у большинства больных применением даже такого рутинного антиэметика, как церукал и полностью исчезали при использовании современных, относительно недорогих противорвотных препаратов, таких как латран, эмесет, тропиндол и т.п. У отдельных больных отмечались головокружение, головная боль, чувство дискомфорта, изменения со стороны периферической нервной системы — парестезии и легкая атрофия мышц конечностей. Частота проявления побочных реакций превышала 0,5–3 %, что соответствует литературным данным.

Токсические реакции привели к снижению дозы препарата до 2 таблеток (120 мг) в сутки у 36 больных. Указанные побочные действия сегидрина трудно дифференцировались с проявлениями основного заболевания.

По экспериментальным данным и некоторым клиническим исследованиям, предварительное введение сегидрина может усиливать действие противоопухолевых препаратов. Для изучения влияния сегидрина на эффективность химиотерапии в отделении амбулаторных методов диагностики и лечения РОНЦ проведено сравнительное нерандомизированное исследование: 340 больных различными злокачественными опухолями получали только химиотерапию (ХТ), аналогичная химиотерапия в сочетании с сегидрином проводилась 318 больным. Применение препарата начиналось за 2 недели до начала 1-й линии химиотерапии и продолжалось в течение 4 недель. Сегидрин по 60 мг 2 раза в день получали 174 больных и 144 пациента 3 раза в день. Таким образом, суточная доза составляла 120–180 мг и зависела, в основном, от переносимости препарата. В дни проведения ХТ прием сегидрина осуществляли за 30–40 минут до введения противоопухолевых препаратов.

Сочетанное применение сегидрина и химиотерапии привело к увеличению числа больных, леченных с эффектом, на 6–15 % при 9 из 11 локализаций опухолевого процесса. У больных мелкоклеточным раком легкого и яичников не отмечено влияния сегидрина на эффективность ХТ.

У больных с опухолями головы и шеи сравнивали эффективность двух комбинаций. При сочетании цисплатин, циклофосфан и доксорубин у 28 больных, получающих только ХТ, и у 12, которым был добавлен сегидрин, увеличения эффективности не отмечено. При использовании комбинации, включающей паклитаксел, цисплатин и фторурацил, 15 больных получали сегидрин, и еще 15 — только ХТ. Эффективность ХТ составила 66 %, а в сочетании с сегидрином — 80 % (статистически недостоверно). Добавление сегидрина к указанной комбинации (ТРФ) при раке желудка привело к увеличению эффективности у 13 больных на 15 %, а при раке пищевода — на 4 %. Несмотря на отсутствие статистической достоверности в эффективности, мы рекомендуем назначать сегидрин при лечении злокачественных опухолей головы, шеи и желудка. На результаты ХТ рака грудной железы (схема СМФ) положительного влияния сегидрина не отмечено, как и при использовании схемы САФ.

Определенное влияние сегидрина выявлено при использовании комбинации препаратов, включающей доксорубин и паклитаксел. При лечении 19 больных раком яичников комбинацией препаратов паклитаксел + цисплатин + сегидрин было минимальным увеличение объективного улучшения. Включение сегидрина в указанную комбинацию препаратов у больных немелкоклеточным раком легкого привело к увеличению эффективности на 10 % по сравнению пациентами, получавшими только химиотерапию. Разница в эффективности в 5 % установлена при использовании комбинации цисплатин + этопозид у 36 и 20 больных немелкоклеточным раком легкого соответственно. Отмечено увеличение объективного эффекта на 12 % у 28 больных меланомой, леченных комбинацией препаратов ССNU, винкристин, дакарбазин, цисплатин по сравнению с 30 больными, не получавшими сегидрин. Использование комбинации препаратов цисплатин, доксорубин, и фосфамид в сочетании с сегидрином у 23 больных саркомами мягких тканей повысило эффективность на 10 % по сравнению с 36, леченными без сегидрина. Наконец, химиотерапия опухолей головного мозга комбинацией ССNU (или мюстофоран), цисплатин, этопозид в сочетании с сегидрином продемонстрировало улучшение на 21 % результатов у 21 больного, что указывает на необходимость включения препарата в указанную комбинацию.

Преимущество в эффективности каждой из схем лечения, включающих сегидрин, как и при режимах, использующих лишь химиотерапию, лишено статистической достоверности. Тем не менее, по сводным данным отмечено незначительное (на 7,4 %), но статистически достоверное увеличение эффективности при использовании сегидрина. Наибольшая разница в группе больных, леченных сегидрином в сочетании с химиотерапией, по сравнению с пациентами, получающими только химиотерапию, наблюдалась при опухолях головного мозга (19 %), головы и шеи

(10 %) и меланоме (12 %), наименьшая — при раке пищевода и желудка. При раке яичников и мелкоклеточном раке легкого усиления эффективности химиотерапии сегидрином не установлено. Его положительное влияние на продолжительность ремиссии отмечено при опухолях всех локализаций за счет более длительной стабилизации процесса, однако статистически достоверная разница наблюдалась лишь при лечении рака грудной железы, опухолях головного мозга и немелкоклеточного рака легкого. По сводным данным отмечается статистически достоверное увеличение продолжительности ремиссии на 11,6 недели.

В группе больных, получающих ХТ вместе с сегидрином, результаты лечения (эффект + стабилизация) на 11—15 % превышают полученные у больных без сегидрина.

Токсические реакции были типичными для используемых режимов ХТ, в частности у 29 % больных отмечались тошнота и рвота, у 27 % — боли в животе, у 15 % — диарея. Чувство дискомфорта, недомогание наблюдались у 24 % пациентов, головокружение у 28, головная боль у 16; у 6% больных — токсические реакции со стороны периферической нервной системы: снижение тонуса и небольшая атрофия мышц конечностей, парестезии. Влияние на биохимические показатели функции печени и почек по сравнению с контрольной группой не отмечено.

После раннего или позднего, но обязательного прогрессирования опухолевого процесса, наступающего после химиотерапии 2-й или 3-й линии, неизбежно встает вопрос: чем лечить дальше? В скромном арсенале симптоматических средств, применяемых в онкологической практике, сегидрин занимает одно из ведущих мест.

Изучение препарата, применяемого в амбулаторных условиях в течение длительного времени на значительном числе больных, позволило определить роль и оценить возможности сегидрина как противоопухолевого и симптоматического средства. Анализируя вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что сравнительный анализ групп больных, получавших химиотерапию по поводу злокачественных новообразований, показал преимущество в группе получавших химиотерапию в сочетании сегидрином. Его статистически достоверное положительное влияние на продолжительность ремиссии наблюдалось при лечении рака грудной железы, опухолей головного мозга и немелкоклеточного рака легкого. Препарат оказывает выраженное симптоматическое действие, проявляющееся повышением активности, бодрости, уменьшением слабости, снижением анорексии.

Применение сегидрина приводит к снижению интенсивности боли вплоть до полного ее исчезновения, что позволяет ряду пациентов сократить дозу обезболивающих средств или перейти на менее активные анальгетики. У некоторых пациентов может появиться возможность полностью прекратить их прием.

Несмотря на то, что препарат не оказал решающего действия на эффективность ХТ, его положительное

воздействие на возможности химиотерапевтического лечения, а также на повышение качества жизни онкологических больных, несомненно. С учетом низкой стоимости (0,5—15 % от стоимости противоопухолевых препаратов) сегидрин может быть рекомендован пациентам с опухолями, резистентными к химиотерапии, а также в тех случаях, когда ее возможности исчерпаны.

## Литература

1. Филов В.А., Данова Л.А., Гершанович М.Л. Гидразин-сульфат: экспериментальные и клинические данные, механизмы действия. *Лекарственная терапия опухолей в эксперименте и клинике*. — Л., 1983. — С. 91—139.
2. Филов В.А., Попов Б.В., Безель В.С. // *Фармакол. и токсикол.* — 1978. — Т. 41, № 2. — С. 203—205.
3. Филов В.А., Данова Л.А., Гершанович М.Л., Ивин Б.А. // *Вопр. онкол.* — 1990. — Т. 36, № 6. — С. 721—726.
4. Зайдинер Б.М. *Сегидрин в паллиативной онкологии* // *Фарматека*. — 2003. — Т. 14, № 77. — С. 66—70.

Е.С. Привалова, А.В. Важенин,  
Т.А. Васильева, Е.Ю. Веремиев,  
В.В. Квеладзе, С.А. Бехтерева,  
Н.Д. Рахманова, Г.И. Бурнина

*Челябинский областной онкологический диспансер (Россия)*

**Первый опыт применения схемы гемзар+цисплатин с индукционной целью в химиолучевом лечении местнораспространенных форм рака шейки матки**

**A primary experience of Gemzar-Cisplatin scheme application with induction purpose in chemoradiation treatment for local cervical cancer**

Целью нашего исследования была оценка эффективности применения схемы гемзар + цисплатин по сравнению с ЛФР у больных с местнораспространенным раком шейки матки (РШМ) с неоадъювантной целью.

В исследование были включены 26 первичных пациенток (ноябрь 2003 г. — май 2004 г.). В каждой группе было по 13 человек (8 больных II ст., 5 — III ст.). Пациентки исследуемой группы получили 2 курса по схеме гемцитабин 1250 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни, цисплатин 70 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, цикл повторялся на 22-й день. Пациентки контрольной группы получили 2 курса по схеме ломустин 120 мг per os в 1-й день, 5-фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно со 2-го по 6-й день, цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 7-й день.

Побочные реакции оценивали по критериям CTC-NCIC. В исследуемой группе гематологическая токсичность в виде лейкопении составила: I ст. — 4 человека, II ст. — 1, III ст. — 1. Проявлениями негематологической токсичности были тошнота I ст. —

6, рвота I ст. — 1, общая слабость I ст. — 2, головная боль II ст. — 1, боль в костях I ст. — 1, алопеция I ст. — 1.

В контрольной группе гематологическая токсичность в виде лейкопении составила: I ст. — 6 человек, II ст. — 1, III ст. — 1. Негематологическая токсичность проявлялась в виде тошноты I ст. — 10, рвоты I ст. — 9, общей слабости I ст. — 6.

Эффективность оценивали на основании данных ультразвукового исследования.

В исследуемой группе наблюдался такой непосредственный эффект от проведенного лечения: полной регрессии не отмечено ни у одной пациентки, частичный эффект был выражен у 7 (53,8%), стабилизация — у 6 (46,2%). Прогрессирования болезни в процессе лечения не выявлено. В контрольной группе полной регрессии также не отмечено ни у одной пациентки, частичный эффект определен у 5 (38,5%), стабилизация у 8 (61,5%), прогрессирования процесса во время лечения не выявлено.

Через 3 недели 7 больным (54%) из 13 человек исследуемой группы выполнено оперативное вмешательство в объеме операции Вертгейма. Степень терапевтического патоморфоза оценена на основании гистологического исследования операционного материала: I ст. — 3, II ст. — 3, III ст. — 1.

В контрольной группе операция Вертгейма произведена 4 из 13 человек, что составляет 31%, определена степень терапевтического патоморфоза: I ст. — 2 человека, II ст. — 1, III ст. — 1.

Остальные пациентки получили сочетанно-лучевое лечение.

Таким образом, предварительные результаты исследования по применению комбинации гемзар+цисплатин с неоадьювантной целью в схеме лечения местнораспространенных форм рака шейки матки, а также удовлетворительная переносимость терапии являются основаниями для продолжения изучения этого режима.

А.О. Протопопов, О.П. Андрусенко,  
І.В. Сінельніков, В.В. Коваленко,  
С.В. Кучко

Волинський обласний онкологічний диспансер  
(Луцьк)

### **Про вплив санітарно-просвітницької роботи на кількість оперативних втручань з приводу передракових захворювань та раку грудної залози** **Influence of sanitary education on the number of surgical interventions for pre-cancer breast diseases**

Останніми роками санітарно-просвітницькій роботі з онкологічної тематики приділяється все більше уваги. При цьому особливий акцент робиться на інфор-

муванні населення про візуальні локалізації раку, зокрема раку грудної залози (РГЗ).

Разом з тим ефективних критеріїв санітарно-просвітницької роботи досі не розроблено, а ті, що існують, стосуються лише кількості опублікованих матеріалів та прочитаних лекцій.

Метою нашого дослідження є показати вплив санітарно-просвітницької роботи на оперативну діяльність хірургічного стаціонару, взявши за критерій кількість прооперованих хворих з приводу раку та передракових захворювань грудної залози.

Ми проаналізували вплив санітарно-просвітницької роботи на кількість оперативних втручань з приводу передракових захворювань та РГЗ у 1995 і 2004 рр.

За одиницю відліку взято інтегральні показники санітарно-просвітницької діяльності за 1995–1999 і 2000–2004 рр. по Волинській області, а також кількість прооперованих хворих з приводу раку і передракових захворювань грудної залози в хірургічному відділенні ООД в 1999 і 2004 рр.

Характер санітарно-просвітницької роботи та її інтенсивність наведені в табл. 1.

Таблиця 1

*Різновиди та інтенсивність санітарно-просвітницької роботи серед населення Волинської області за 1995–2004 рр.*

Форма санітарно-просвітницької роботи	1995–1999 рр., n	2000–2004 рр., n
Статті в газетах	6	22
Виступи по радіо та телебаченню	3	15
Лекційна пропаганда	20	64
«Круглий стіл» за участю журналістів	—	12
Листівки, буклети	1	3
Навчальні відеофільми	1	2
Разом	31	118

Дані табл. 1 свідчать, що наступні 5 років (2000–2004 рр.) порівняно з попередніми (1995–1999 рр.) інтенсивність санітарно-просвітницької роботи серед населення за онкомамологічною тематикою зросла в 3,9 разу. Це, насамперед, стосувалося публікацій у газетах, виступів по радіо і телебаченню, лекційної пропаганди.

З урахуванням демографічних процесів та особливостей поширення інформації в міській та сільській місцевостях, орієнтовні дані про охоплення санітарно-просвітницькою роботою жіночого населення області представлено в табл. 2.

Як бачимо із табл. 2, охоплення санітарно-просвітницькою роботою жіночого населення області за останні 5 років зросло майже в 2,5 разу, причому

Орієнтовні дані про охоплення санітарно-просвітницькою роботою жіночого населення області за 1995–2004 рр.

Період санітарно-просвітницької роботи	Загальна кількість жіночого населення області	Число жінок, охоплених сан.-просвітницькою роботою				Разом	
		місто		село		п	%
		п	%	п	%		
1995–1999 рр.	558758	90093	31,1	31481	11,7	121574	21,75
2000–2004 рр.	554037	191752	68,5	103496	37,4	295248	53,3

Примітка. \* В 1999 р. міське жіноче населення області складало 289689, в 2004 р. — 279930 осіб.

інформаційне забезпечення мешканок міст було в 2–3 рази більшим, ніж села.

Втім цього було явно недостатньо, оскільки було охоплено лише 53,5 % мешканок області.

Кількість оперативних втручань в інформаційно-накопичувальні роки (1999 р. і 2004 р.) представлена в табл. 3.

Таблиця 3

Оперативні втручання з приводу раку і передракових захворювань грудної залози в 1999 і 2004 рр.

Характер патології	Кількість оперативних втручань		Різниця, ± %
	1999 р., n	2004 р., n	
Рак грудної залози	171	153	-10,5
Доброякісні пухлини	247	378	+34,6

Як продемонстровано в табл. 3, інтенсифікація санітарно-просвітницької роботи в області за останні 5 років супроводжувалася вираженою тенденцією до зменшення кількості радикальних операцій з приводу РГЗ. При цьому зниження захворюваності на цю недугу в 2004 р. (41,3 проти 44,6 на 100 тис. населення в 1999 р.) також може стати аргументом на користь даної тенденції.

Навпаки, кількість оперативних втручань з приводу доброякісних пухлин грудної залози в 2004 р. була найбільшою за всі 10 років спостереження, що, на наш погляд, пов'язано з інтенсифікацією санітарно-просвітницької роботи.

Планове оздоровлення жінок з передраковими станами грудної залози корелює зі зниженням захворюваності на РГЗ і зменшенням кількості радикальних операцій з приводу раку.

Таким чином, на підставі даних проведеного дослідження можна зробити такі висновки.

Інтенсифікація онкомамологічної санітарно-просвітницької роботи в період з 2000–2004 рр. супроводжувалася зниженням показників захворюваності на РГЗ серед жінок області і зменшенням кількості радикальних операцій з приводу раку в хірургічному стаціонарі. Активізація санітарно-просвітницької роботи серед жінок сприяє збільшенню показників виявлення і кількості оперативних втручань з приводу доброякісних новоутворів грудної залози в 1,5 разу. Санітарно-просвітницька робота з онкомамологічної

тематики поряд з плановими онкопрофоглядами жіночого населення відіграє суттєву роль у вторинній профілактиці РГЗ.

А.О. Протопопов, О.П. Андрусенко,  
І.В. Сінельников, В.Б. Шабелянський,  
В.В. Коваленко, С.В. Кучко

Волинський обласний онкологічний диспансер (Луцьк)

### Десятирічні результати органозберігального лікування раку грудної залози I–II<sub>A–B</sub> стадій 10-year results of organ-preserving treatment for stage I–II<sub>A–B</sub> breast cancer

Домінуюча точка зору на рак грудної залози (РГЗ) як на системну патологію природно привела до скорочення об'єму оперативного втручання при локалізованих формах цього захворювання. З іншого боку, збільшення кількості хворих на ранні форми РГЗ (в останні роки вони складають понад 35 %) сприяло розширенню показань до органозберігального лікування (ОЗЛ), котре, за деякими статистичними даними, може бути виконано у 40–60 % випадків. Разом з тим, перше впровадження ОЗЛ в онкологічну практику виявило й ряд його суттєвих недоліків, зокрема велику кількість місцевих рецидивів (від 8 до 22 %), грубих рубцевих змін і лімфостазів (до 30 %), незадовільні косметичні результати у третини хворих. Щодо віддалених (10-річних) результатів органозберігального лікування РГЗ, то вони, за даними різних авторів, відрізняються на 10–20 %.

Метою нашої роботи було провести аналіз 10-річної виживаності хворих на РГЗ в I–II<sub>A–B</sub> стадіях після ОЗЛ.

Узагальнено досвід ОЗЛ 86 хворих на РГЗ I–II<sub>A–B</sub> стадій. Переважали особи від 50 до 70 років і старші (62,8 %). До I стадії (T1 N0 M0) віднесено 35 (40,7 %), II<sub>A</sub> стадії (T1 N1 M0, T2 N0 M0) — 37 (43 %), II<sub>B</sub> стадії (T2 N1 M0, T3 N0 M0) — 14 (16,3 %) випадків захворювання. У 56 (65,1 %) пацієнток гістологічно встановлено інфільтруючий протоковий рак, у 23 (26,7 %) — інфільтруючу часточкову карциному, 7 (8,2 %) — особливі гісто-

логічні варіанти РГЗ (муцинозний, медулярний, плоскоклітинний). Хірургічне втручання в об'ємі секторальної резекції виконане у 13 (15,1 %) пацієнток, радикальна резекція — у 19 (22,1 %), секторальна резекція з підпахвинною лімфаденектомією — 54 (62,8 %). Самостійно оперативне лікування проведене 6 (7 %) пацієнткам; комбіноване (операція + променева терапія) — 25 (29,1 %), комплексне (операція + променева терапія + хемотерапія) — 47 (54,6 %); операція + хемотерапія — 8 (9,3 %).

Протягом 10 років спостереження від супутніх захворювань померло 9 жінок (10,5 %); 16 (18,6 %) — від генералізації онкопроцесу. Скоригована з урахуванням випадків смерті від супутніх захворювань, загальна 10-річна виживаність хворих становила  $79,2 \pm 6,3$  %, окремо при I стадії —  $81,3 \pm 8,2$  %; II<sub>A</sub> стадії —  $78,8 \pm 7,9$  %; II<sub>B</sub> —  $75,0 \pm 13,8$  % ( $p > 0,05$ ). Перші клінічні прояви генералізації процесу відзначенні через  $24 \pm 4,2$  міс. з початку встановлення діагнозу. Найчастіше метастази уражували кістки хребта, легені та печінку (68,7 %). Не встановлено статистично вірогідної різниці між показниками 10-річної виживаності залежно від виду операції, яка після секторальної резекції становила  $75,0 \pm 13,8$  %; секторальної резекції з аксілярною лімфаденектомією —  $79,2 \pm 9,2$  %; радикальної резекції —  $82,3 \pm 11,8$  % ( $p > 0,05$ ).

Серед недоліків ОЗЛ, які проявились протягом 10 років спостереження, зауважені такі: місцеві та регіонарні рецидиви пухлини — 12 (13,9 %); процеси, що клінічно симулювали рецидиви і вимагали ексцизійної біопсії (локальні фібрози, олеогранульоми, звапнені гематоми та інші) — 16 (18,6 %); місцеві лімфостази — 26 (30,2 %).

В 5 хворих з приводу рецидиву пухлини виконана радикальна мастектомія, 3 — повторна секторальна резекція; 4 у місцеві рецидиви поєднувалися з віддаленими метастазами.

Задовільні косметичні результати ОЗЛ (в тому числі й після ререзекцій) через 10 років спостереження отримані у 48 (78,7  $\pm$  7,2 %) пацієнток. У інших хворих залишались гіперпігментація шкіри, телеангіоектазії, деформація форми ГЗ, зміщення соска.

Отже, за результатами роботи можна зробити такі висновки:

скоригована з урахуванням випадків смерті від супутніх захворювань загальна 10-річна виживаність хворих на РГЗ I–II<sub>A–B</sub> стадій, яким проведене ОЗЛ, становить  $79,2 \pm 6,3$  %;

при тих же умовах ОЗЛ забезпечує місцево-регіонарний контроль у  $84,4 \pm 6,7$  % комплексно пролікованих хворих;

задовільні косметичні результати ОЗЛ на кінець 10-річного спостереження досягнуті у  $78,7 \pm 7,2$  % пацієнток.

В.С. Процик, К.А. Галахін, А.А. Ковальов, Є.Є. Гетьман

*Інститут онкології АМН України (Київ),  
Запорізька медична академія післядипломної освіти*

## **Променева терапія та інтраопераційна кріодеструкція в комбінованому лікуванні раку язика**

### **Radiation therapy and intraoperative cryodestruction in multimodality treatment for tongue cancer**

Захворюваність на рак слизової порожнини рота в Україні протягом двох останніх десятиріч зросла майже в 2,5 рази. Існує також тенденція до збільшення смертності від цієї патології. Майже в 61 % хворих уже визнають III–IV стадію захворювання. Висока частота рецидивів, ранні і часті метастази після радикальних методів лікування залишаються основними причинами смертності.

Проблема пошуку засобів, які дозволяють досягти тривалих стабільних ремісій, донині не розв'язана й залишається актуальною.

Ми взяли за мету вивчити ефективність комбінованого лікування раку язика (РЯ) із застосуванням променевої терапії (ПТ), а також поєднання її з інтраопераційною кріодеструкцією (ІК) з оцінкою лікувального патоморфозу та безрецидивного перебігу захворювання.

Проаналізовано результати комбінованого лікування 105 хворих. Серед них РЯ I–II ст. діагностували у 26 (25,7 %) пацієнтів, III–IV — 79 (74,3 %). Обстежували 89 (84,8 %) чоловіків та 16 (15,2 %) жінок. У переважної більшості хворих — 79 (75,2 %) вік становив 41–60 років. Морфологічно встановлено плоскоклітинний рак із зроговінням у 86 (81,9 %), незроговілий — у 19 (18,1 %) осіб.

Усі хворі на першому етапі комбінованого лікування отримували дистанційну гамма-терапію на ділянку первинної пухлини і зони регіонарного метастазування за розщепленою методикою (25 Гр 5 разів на тиждень, сумарно 40–65 Гр). Оперативне лікування проводили за загальноприйнятими методиками залежно від розміру, локалізації пухлини та стадії захворювання.

Першу групу склали 68 хворих, які отримували ПТ з наступним оперативним лікуванням; другу — 37 пацієнтів, які отримували ПТ з подальшою ІК та оперативним лікуванням. Інтраопераційну кріодію на пухлину виконували пенетраційним способом з експозицією заморожування 10–15 хв за допомогою апарата КАУ-01. Межі заморожування тканин контролювали візуально. До групи контролю (15 спостережень) були включені хворі, яким на першому етапі було проведене оперативне лікування (архівний матеріал).

Схема лікування	Група	Кількість спостережень	Об'ємний вміст життєздатної пухлинної паренхіми ( $M \pm m$ , %)	$p$ — коефіцієнт вірогідності міжгрупових відмінностей
Тільки операція	Контроль	15	$62,8 \pm 5,8$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$
ПТ + операція	1	68	$41,4 \pm 4,5$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ПТ + ІК + операція	2	37	$18,3 \pm 3,6$	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$

Комплексну морфологічну якісно-кількісну оцінку структурних змін плоскоклітинного РЯ в умовах різних антибластомних утрочань — ПТ (68 спостережень) проводили на операційному матеріалі. При аналізі лікувального патоморфозу карцином язика робили кількісну оцінку вмісту в пухлині об'ємних часток життєздатної паренхіми (пухлинний компонент), строми чи некрозів («непухлинний» компонент). Матеріал брали з трьох зон пухлини (центральної, проміжної та периферичної). Забарвлювали мікропрепарати гематоксилін-еозином за загальноприйнятими методиками. Кінцевий результат ( $M \pm m$ ) отримували за допомогою формул гістостереометрії.

У групі контролю привертає увагу відносно переважування пухлинної паренхіми над «непухлинною» стромою. Вміст життєздатної паренхіми становив  $62,8 \pm 5,8$  % за винятком спонтанних некрозів «непухлинної» строми. Під час проведення тільки ПТ незалежно від ступеня диференціювання завжди розвивається поверхневий некроз із переважним поширенням усією протяжністю.

У групі хворих, що отримували ПТ + ІК, вдалося більш ніж утричі зменшити об'єм пухлинної паренхіми порівняно з контролем ( $18,3$  та  $62,8$  % відповідно).

Вивчення дворічних результатів лікування залежно від методів впливу на пухлину дали можливість встановити, що після комбінованого лікування в першій групі (ПТ + операція) жили без рецидиву 26 (38,2 %) пацієнтів, а в групі, де отримували ПТ + ІК + операцію, — 24 (64,9 %).

Про те, як залежить патоморфоз пухлини від застосованої схеми лікування, можна судити з таблиці.

Таким чином, дані клініко-морфологічного аналізу та дворічні результати лікування свідчать про високу ефективність включення ІК до комбінованого лікування РЯ. Така методика зумовлює значну девіталізацію пухлини на передопераційному етапі, який супроводжується множинними мікротромбозами та лізісом пухлинних клітин у судинах зони кріодії. Усе це об'єктивно зменшує ризик дисемінації ракових клітин під час оперативного лікування, підвищує абластику, знижує частоту рецидивів.

В.А. Рожнов, В.Г. Андреев, И.А. Гулидов,  
В.А. Панкратов, В.В. Барышев,  
М.Е. Буюкова, С.Н. Вдовина

Медицинский радиологический научный центр  
РАМН (Обнинск, Россия)

### Паллиативное лечение распространенного рецидивного рака гортани

### Palliative treatment for disseminated relapsing laryngeal cancer

Актуальность поиска эффективных методов лечения рецидивов рака гортани (РГ) после комбинированного лечения или радикальной лучевой терапии (ЛТ) вызвана тем, что их выявляют в среднем у 50 % от общего количества пациентов. Много больных с рецидивами РГ поступают в клинику с неоперабельными опухолями, по поводу которых приходится проводить паллиативное лечение. До сих пор нет единого мнения о целесообразности, эффективности и наиболее приемлемых методах паллиативного лечения.

Большинство опубликованных работ посвящено химиотерапевтическому воздействию как паллиативной помощи при лечении неоперабельного РГ. Разрабатываются различные схемы полихимиотерапии (ПХТ). Одними из базовых схем химиотерапии (ХТ) считаются сочетание препаратов платины и 5-фторурацила, а также схемы на базе метотрексата [1].

В литературе встречаются данные о проведении низкодозной ХТ у этой категории больных, а также о разных путях введения препаратов и сопутствующей терапии [2, 3].

В целом системной ПХТ посвящено множество работ, представляющих весьма разнообразные методики лечения. Однако результаты лечения существенно не отличаются друг от друга, и при этом на первый план выходит токсичность лечения и качество жизни пациентов.

Публикаций о возможности и эффективности повторного облучения при РГ в случае возникновения рецидива после лучевого или комбинированного лечения крайне мало.

Исследованиями В.В. Холина и В.Ф. Бартовой [4] показано, что повторная ЛТ РГ может быть эффективна лишь при объеме рецидивной опухоли не более  $1 \text{ см}^3$ , что соответствует распространенности

процесса T1–2. Эти же данные подтверждены многими исследователями [5–7]. Об эффективности повторного облучения, а также химиолучевого лечения распространенных рецидивных опухолей в доступной литературе публикаций нет.

Целью нашего исследования стала разработка оптимальных подходов к паллиативному лечению больных с неоперабельными распространенными рецидивами РГ для продления их жизни и повышения ее качества.

Под нашим наблюдением находилось 137 больных распространенным рецидивным РГ. Предшествующее лечение всем им было осуществлено лучевым либо комбинированным методом. Проводилось четыре вида лечения: симптоматическое — 69 (50,4 %) больных, ЛТ — 28 (20,4 %), ХТ — 27 (19,7 %) и паллиативная ПХТ — 13 (9,5 %).

У всех пациентов рецидивная опухоль представляла собой конгломерат, поражающий слизистую оболочку глотки и мягкие ткани шеи, диаметром не менее 6 см.

Первичное лечение этой группы больных было следующим.

У 22 (16 %) проводилась только ЛТ (СОД не меньше 60 Гр);

115 (84 %) пациентам были осуществлены хирургические вмешательства либо в плане комбинированного лечения, либо по поводу рецидива заболевания после ЛТ. В большинстве случаев (57 % — 78 пациентов) предшествующее лечение включало радикальный курс ЛТ и оперативное лечение по поводу рецидива заболевания. Опухоли у этих больных локализовались либо в глоточной воронке, либо в области орофарингостомы.

Рецидивные опухоли во всех случаях были признаны неоперабельными. Симптоматическая терапия проводилась при абсолютных противопоказаниях к ЛТ и ХТ, а также в случае отказа пациента от противоопухолевого лечения.

Всем больным ЛТ по поводу рецидива опухоли выполняли по традиционной методике РОД 2 Гр 5 раз в неделю. Суммарная очаговая доза (СОД) была не ниже 30 Гр. У 18 человек при химиолучевом лечении СОД колебалась от 30 до 40 Гр, а 9 пациентов облучались до СОД 60 Гр по расщепленной программе. У всех пациентов, прошедших только ЛТ (28 человек), СОД не превышала 46 Гр, и облучение осуществлялось непрерывным методом. Расщепленный курс ЛТ проводился в случае выраженной непосредственной регрессии опухоли и при хорошей переносимости лечения. Возможность продолжения ЛТ после двухнедельного перерыва определялась по степени стихания лучевых реакций.

Проведение ПХТ при химиолучевом лечении начиналось одновременно с первой фракцией ЛТ. Использовались различные схемы ПХТ, которые определялись индивидуально в зависимости от предшествующего лечения (схем ПХТ), а также от индивидуальной переносимости пациентом лечения. Расчет дозы химиопрепарата производился на основании

данных о площади тела больного. Использовались следующие препараты: цисплатин, 5-фторурацил, доксорубин, метотрексат, циклофосфан, блеоцин, винкристин.

Проведение схем самостоятельной паллиативной ПХТ принципиальных отличий не имело. Осуществлялось несколько циклов ПХТ (от 1 до 8) с интервалом в 3–4 недели. Показанием к окончанию лечения являлась токсичность и нецелесообразность дальнейшего лечения в связи с прогрессированием опухоли.

Оценка эффективности паллиативного лечения проводилась по нескольким параметрам. Определялась степень регрессии, длительность стабилизации опухоли и средняя продолжительность жизни пациентов.

Длительность стабилизации и степень регрессии опухоли подтверждались либо рентгенокомпьютерной томографией (РКТ), либо ультразвуковым исследованием (УЗД). В тех случаях, когда опухолевое образование было невозможно измерить (без четко определяемых границ), длительность стабилизации и степень регрессии подтверждались визуальным осмотром (прямая или непрямая ларингоскопия, пальпация и УЗИ зон регионарного метастазирования).

Полная регрессия опухоли при проведении химиолучевого лечения получена в 26 % случаев (7 больных из 27), а при только ЛТ — у 2 (из 28) пациентов (7 %). При проведении паллиативной ПХТ полной регрессии опухоли и регрессии более 50 % не достигнуто ни в одном случае.

Отсутствие ответа опухоли на лечение при паллиативной химиотерапии было у большинства больных (69 %), тогда как при химиолучевом лечении только у 3 (11 %).

По окончании химиолучевого лечения у 15 пациентов (56 %) болевой синдром отсутствовал, а при проведении паллиативной ПХТ купирования болевого синдрома не наблюдалось ни в одном случае. Следует отметить, что при всех видах противоопухолевой терапии имеется снижение выраженности болевого синдрома. Особенно это заметно при химиолучевой терапии, что напрямую связано с большим процентом выраженных регрессий опухоли.

При проведении ЛТ со стороны слизистой глотки преобладали реакции в виде сливного пленчатого эпителиита (51 %). Наибольшее их число наблюдалось в группе химиолучевого лечения. Со стороны кожных покровов доминировали катаральные изменения. У одного пациента по окончании ЛТ образовалась лучевая язва в области полей облучения. В целом следует отметить усиление лучевых реакций как со стороны слизистой глотки, так и кожных покровов при проведении химиолучевого лечения.

При применении ПХТ токсичность (согласно рекомендациям Международного ракового союза UICC) 3-й степени наблюдалась у 1 (3 %), а 2-й степени — у 4 (10 %) больных. Данные проявления токсичности были ликвидированы в процессе лечения.

Статус Карновського у пацієнтів після завершення паліативного лікування збільшувався. Так, до лікування статус Карновського — 60 був в 50 % (34 пацієнта) випадків, після терапії — в 68 %.

Длительність стабілізації пухлини при проведенні паліативної ЛТ і ХТ не відрізняється і становить  $1,2 \pm 0,8$  і  $1,4 \pm 0,26$  місяця відповідно. При проведенні хіміолучевого лікування длительність стабілізації пухлини збільшується в два рази і становить  $3,6 \pm 0,49$  місяця. Статистичні відмінності між групами, лікованими хіміолучевим методом і ЛТ і хіміотерапією, значимі —  $p < 0,01$ .

Найбільш високою середньою тривалістю життя також спостерігається в групі хіміолучевого лікування і становить  $5,8 \pm 0,57$  місяця. При симптоматичному лікуванні середня тривалість життя становила  $3,6 \pm 0,45$  місяця, при ЛТ —  $4,2 \pm 0,57$  і при паліативній ХТ —  $4,8 \pm 0,8$  місяця. Достовірні статистичні відмінності отримані між групами хіміолучевого і симптоматичного лікування.

Вивчалась ступінь постлучевих змін після паліативного лікування (згідно рекомендаціям UICC). Перша ступінь спостерігалась у 43 (78 %) хворих, друга — у 2 (4 %), третя — у 9 (16 %) і четверта — у 1 пацієнта. Четверта ступінь, виявлена у 1 пацієнта, проявлялась в формі некрозу шкіри шиї в зоні полів облучення. Слід згадати, що основна маса хворих цієї групи не доживала до проявлення лучевих пошкоджень.

У пацієнтів з рецидивними пухлинами гортани, локалізованими на слизовій оболонці, проростаючими в оточуючі тканини шиї, а також при наявності регіонарних метастазів методом вибору паліативного лікування слід вважати хіміолучеву терапію СОД не менше 30 Гр з ад'ювантною ПХТ. Сумарну очагову дозу слід визначати індивідуально в процесі лікування.

При абсолютних протипоказаннях до одного з компонентів хіміолучевої терапії необхідно вибрати найбільш щадячий метод протипухлинного лікування.

## Література

1. Jacobs C., Lyman G., Velez-Garcia E. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1992. — Vol. 10, № 2. — P. 257–263.
2. Thomson A.N., Daly M., Kneip J. et al. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* — 1996. — Vol. 38, № 6. — P. 566–570.
3. Brockstein B.E., Vokes E.E. // *Drugs.* — 1999. — Vol. 58, Suppl 3. — P. 91–97.
4. Холін В.В., Бартова В.Ф. // *Мед. радіол.* — 1984. — № 7. — С. 23–27.
5. Wang C.C., McIntyre J. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1993. — Vol. 1, 26, № 5. — P. 783–785.
6. Neve W.D., Derycke W.D.G.S., Meerleer G.D. et al. // *Radiother. and oncol.* — 1999. — Vol. 50, № 3. — P. 301–314.
7. Dawson L.A., Myers L.L., Bradford C.R. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2001. — Vol. 50, 2. — P. 377–85.

І.М. Рудик, О.І. Полунченко,  
І.В. Добровольський, Т.В. Закрижевська,  
Л.П. Семенюк

*Хмельницький обласний онкологічний диспансер*

## Наш досвід проведення паліативних операцій при дисгерміномі яєчника The experience of palliative surgery for ovarian dysgerminoma

Дисгермінома — рідкісна, переважно злоякісна пухлина, що розвивається із недиференційованих клітин жіночих та чоловічих гонад. За даними літератури, частота дисгерміном складає близько 3 % злоякісних пухлин яєчників; вік хворих — переважно молодий, а прогноз захворювання залежить від гістологічної будови пухлини: сприятливий — при чистій і сумнівний — при змішаній дисгерміномі [1–3].

За останні 12 років ми провели лікування і спостереження 12 хворих на дисгерміному віком від 10 до 37 р., що складало 3,1 % від виявлених за цей період злоякісних пухлин яєчників. Наприклад, жінка 37 р. в анамнезі до виявлення дисгерміноми двічі нормально народила. У решти хворих вагітностей не було. В однієї жінки, 32 р., різко виражений генітальний інфантилізм при нормальній будові тіла, безпліддя, менструацій не було. За 9 міс. до виявлення пухлини ця хвора отримала курс циклічної гормонотерапії, внаслідок якої з'явилася менструальноподібна кровотеча. Як зазначено вище, через 9 міс. після курсу у неї була діагностована пухлина яєчників великих розмірів. Імовірно, що гормонотерапія могла стимулювати ріст пухлини у цієї пацієнтки. Вищезгаданим жінкам зроблено екстирпацію матки з придатками та великого сальника. Двом хворим у зв'язку з ураженням другого яєчника, що було верифіковано експрес-біопсією, виконана суправагінальна ампутація матки з придатками та резекція великого сальника. Іншим 8 пацієнткам віком 10–24 р. зроблено односторонню аднексектомію або оваріоектомію. Всім хворим у післяопераційному періоді проведено від 2 до 6 курсів поліхемотерапії за схемою ЦЦД. Час спостереження за хворими складає від 2 міс. до 12 р. На даний момент ознак рецидиву захворювання у них немає. У жінок, яким зроблені неадекватні операції, збережена менструальна функція. Дві з них через 1 рік після хемотерапії завагітніли і народили.

Наші спостереження дають можливість зробити такі висновки.

При односторонніх дисгерміномах яєчника, які не інвазують у суміжні органи, можна обмежитись аднексектомією або оваріоектомією з обов'язковою біопсією другого яєчника та резекцією великого сальника для виключення поширення пухлини за межі органа.

Паліативні оперативні втручання при дисгерміномі дозволяють зберегти менструальну та дітородну функції.

## Література

1. Краевская И.С. Рак яичника. — М.: Медицина, 1978. — С. 90–102.
2. Нечаева И.Д. Опухоли яичников. — Л.: Медицина, 1966. — С. 72–76.
3. Розумик І.І., Кубаж Н.В., Рогач І.М. та ін. Організація профілактики, ранньої діагностики та лікування пухлин яєчників (Метод. рекомендації). — Ужгород, 2002. — С. 27.

Н.Г. Семікоз, Ю.В. Думанський,  
Н.В. Купрієнко, Н.Г. Куква,  
Т.В. Карпушина, А.О. Шумило,  
М.Л. Тараненко

Донецький обласний протипухлинний центр,  
Донецький державний медичний університет  
і.м. М. Горького

### Оптимізація тактики лікування первинно неоперабельних форм раку шийки матки

### Optimizing treatment tactics in inoperable cervical cancer

За останні 10 років різко зріс (більш ніж на 30 %) і продовжує зростати стандартизований показник частоти раку шийки матки (РШМ) серед населення промислово розвинених і ряду країн, що розвиваються (J. Markowska, A. Markowska, 2000; L. Charkviani, 2003). Збільшення поширеності РШМ вивело його за частотою в Європі й США на друге місце після раку грудної залози в структурі онкозахворюваності жінок (L. Gaffikin, 2003). Висока частота захворюваності на РШМ є в водночас об'єктивним стимулом удосконалення радикальних методів лікування даної патології, особливо ранніх стадій (Е.Е. Вишнева та ін., 1999; А.Н. Wolfson, 1999; Р.С. Rose, Р. J. Eifel, 2001).

Однак кількість хворих на РШМ первинно-операбельних стадій значно нижча, ніж за давнини. В Україні це співвідношення становить один до трьох (Н.Г. Семікоз, 1999, Н.В. Купрієнко, 2003). Отже, назріла необхідність розробки нових методик лікування, що дозволяють, незважаючи на поширеність пухлинного процесу, підвищити ефективність лікування і якість життя в цієї категорії хворих.

Понад 30 років у нашій країні й у країнах СНД поєднана променева терапія (ППТ) є методом вибору при лікуванні неоперабельних форм РШМ, хоча, згідно зі статистичними даними, результати лікування пацієнтів ІВ–ІІА стадій не перевищують у середньому 48–50 % (А.Ф. Урманчєєва та ін., 2000; Dale et al., 1999).

У зв'язку із цим метою нашого дослідження була оптимізація схеми радикального лікування хворих на РШМ ІВ–ІІА стадій, що включає такі етапи.

Перший етап — дистанційна променева терапія (ДПТ) РОД 2,5 Гр, СОД 30 Гр і внутріпорожнинна Со-терапія РОД 10 Гр, СОД 20 Гр. Лікування проводиться на фоні протизапальної терапії: цефазолін по 1,0 Гр до 10 Гр — 5 днів і метрогіл по 200,0 мл — 5 днів. Паралельно призначається 5-фторурацил СОД 5 Гр. Після тритижневої перерви проводиться оцінка результатів.

Другий етап — при наявності регресії пухлини виконують оперативне втручання. Стандартний обсяг операції — розширена екстирпація матки (операція Вертгейма).

У випадку неповної регресії пухлини курс ППТ тривав методом класичного фракціонування до СОД 46–50 Гр від ДПТ і СОД — 50 Гр від внутріпорожнинної Со-терапії за два етапи лікування.

Усього за зазначеною схемою лікування одержали 59 пацієнток.

По вікових групах хворі були розподілені таким чином:

20–30 років — 20 (34 %) пацієнток, 30–40 років — 23 (40 %), 40–50 років — 16 (26 %).

За гістологічною структурою пухлини: плоскоклітинний рак — 39 (72 %); аденокарцинома — 14 (19 %); недиференційований рак — 6 (9 %).

За формою росту пухлини: екзофітна — 35 (66 %); ендофітна — 14 (21 %); змішана — 10 (13 %).

В структурі акушерсько-гінекологічного анамнезу необхідно відзначити первинну й вторинну безплідність (10,7 %), хронічні запальні захворювання придатків матки (26 %), порушення менструального циклу (24,7 %), ерозії й поліпи (31,3 %).

Серед супутньої патології у хворих виявлені гіпертонічна хвороба, вторинна гіпертензія (6,7 %), хронічні неспецифічні запальні захворювання легень (2,7 %), хронічні захворювання ШКТ (21,3 %), діабет (5,3 %), ожиріння II–III ступеня (11,3 %), гломерулопатії, хронічний пієлонефрит (4 %).

У процесі проведення першого етапу ДПТ нами відзначені гострі променеві цистити в 6 % хворих, променеві проктосигмоїдити в 9 % і радіоепітеліти легкого ступеня у 17 % хворих.

У 23 пацієнток після першого етапу лікування спостерігалася повна регресія пухлини, що дозволило виконати у хворих цієї групи розширену екстирпацію матки із придатками, причому у 6 — при гістологічному дослідженні післяопераційного матеріалу елементів пухлини виявлено не було.

Таким чином, проведення першого етапу ППТ уможливило виконання радикального хірургічного втручання у частини пацієнтів, що стало адекватним і доцільним етапом комбінованого лікування хворих на РШМ ІВ–ІІА стадій. Дотепер всі пацієнти перебувають під спостереженням, рецидивів захворювання немає.

У групі осіб, які на другому етапі продовжували одержувати ППТ, за раціональним розподілом дози в часі променеві реакції були виражені в легкому ступені або були відсутні взагалі.

Таким чином, завдяки оптимізованій схемі лікування: по-перше, з'явилася можливість у хворих з первинно-неоперабельним РШМ виконувати оперативні втручання, незважаючи на поширеність процесу;

по-друге, виявлено, що планування додаткового опромінювання на підставі даних, отриманих під час операції й морфологічного вивчення вилучених тканин, дозволяє визначати показання до післяопераційного опромінювання й уникати непотрібного й, навіть, шкідливого додаткового променевого навантаження на нормальні органи й тканини;

по-третє, створення передумов для проведення антибактеріальної й хемотерапії (5-фторурацил) як важливих елементів комбінованого лікування дозволило позитивно впливати на віддалені результати лікування хворих на РШМ ІВ–ІІА стадій;

по-четверте, знизилася частота й ступінь променевих реакцій та ушкоджень, що, безумовно, поліпшило якість життя пацієнток.

Н.Г.Семікоз, Я.В.Кузьменко, Н.Г.Куква,  
М.Л.Тараненко, В.П.Фефелова,  
А.О.Шумило

*Донецький обласний протипухлинний центр*

### **Можливості оптимізації терапії кісткових метастазів, підтверджені даними сцинтиграфічного дослідження** **Optimization of therapy for bone metastases confirmed by isotope study**

Хворі з метастатичними ураженнями кісток складають значну групу серед тих, хто отримує лікування в онколога.

Так, при раці грудної залози, щитоподібної та передміхурової залоз, множинній мієломі метастази в кістках виявляються у понад 80 % хворих.

Біль — одна з найбільш значущих ознак метастатичного ураження кісток. Больовий синдром упродовж життя має місце в 70 % пацієнтів, крім того, біль може поєднуватися з такими ускладненнями, як патологічні переломи й деформації, зумовлені підвищеною ламкістю кісток. Їх частість становить 8–30 %. Синдром здавлення нервових корінців і спинного мозку, локальні неврологічні розлади і вимушена іммобілізація призводять до значного погіршення якості життя хворих.

Істотним симптомокомплексом метастатичного ураження кісткової тканини є гіперкальціємія, яка, за даними літератури, трапляється у 10–20 % хворих на злоякісні пухлини. Вона — або наслідок локальних деструктивних змін кістки, або результат генералізованого остеолізу. Гіперкальціємія — найпоширеніше ускладнення раку, що становить загрозу для життя пацієнта. Клінічна картина гіперкальціємії включає загальну м'язову слабкість, депресію, психічні порушення, атаксію, анорексію, нудоту, блювання, закріпи, гіпотонію, поліурію.

У хворих із кістковими метастазами рак, як правило, вже невиліковний, тому головними цілями паліативної терапії є полегшення симптомів і підтримання якості життя. У практиці проводиться хемо- та гормонотерапія, лікування охоплює застосування радіоіотопів, бісфосфонатів, променевої терапії (ПТ).

Дистанційна гамма-терапія досі залишається одним з найефективніших засобів купірування больового синдрому, профілактики й консолідації патологічних переломів. Проведення ПТ рекомендоване як пацієнтам з поодинокими метастатичними осередками в кістках, особливо з ураженнями хребців і основи черепа, так і особам із множинними метастазами в кістковій тканині, де її застосування дає можливість зменшити больовий синдром і значно знизити потребу у використанні наркотичних анальгетиків та істотно поліпшити якість життя. Проведення локальної ПТ дозволяє зменшити вираженість больового синдрому майже у 80 % хворих, а більш як у половини з них домогтися повного купірування такого синдрому в опроміненій ділянці.

В даний час ми маємо на озброєнні інгібітор кісткової резорбції бісфосфонат 4-го покоління препарат «Зомета» (золедроновна кислота, золедронат), якому властива висока активність у придушенні кісткової резорбції і перешкоджання демінералізації кісткової речовини. Існують дані, що крім дії на остеокласти і кісткову резорбцію, для зомети характерна протипухлинна активність, і, можливо, шляхом інгібування адгезії пухлинних клітин до кісткового матриксу вона може придушити метастатичний процес у кістковій тканині.

В останні роки застосування спільно з ПТ бісфосфонатів значно поліпшило результати лікування пацієнтів і збільшило тривалість безрецидивного періоду.

Метою проведеного нами дослідження було вивчення ефективності застосування зомети на фоні ПТ у хворих з метастатичними ураженнями скелета, підтвердженими даними сцинтиграфічного дослідження.

Наш клінічний досвід спирається на спостереження 124 хворих на злоякісні новоутвори різних локалізацій з метастатичними ураженнями кісткової тканини, в лікуванні яких застосовували бісфосфонат 4-го покоління «Зомета» і ПТ.

Локалізація первинної пухлини:  
у грудній залозі — в 73 (58,9 %) хворих;  
передміхуровій залозі — 27 (21,7 %);  
легені — 9 (7,2 %);  
нирці — 4 (3,2 %);  
щитоподібній залозі — у 3 (2,4 %) осіб.

На рак кореня язика, лейоміосаркому крижів, рак шлунка, меланобластоми шкіри, лімфогранулематоз припало по 1 випадку (4 %), ще в 3 хворих (2,4 %) первинний діагноз — метастази без виявленого первинного осередку.

Розподіл хворих за стадіями первинного процесу мав практично однакову тенденцію в усіх групах, що склало в середньому: I стадія — 6,7, II — 24,2, III — 55,7, IV — 13,4 %.

У вікових групах хворі розподілилися в такий спосіб: 30–39 років — 13,4 % 40–49 — 33,4 %; 50–59 — 35,6 %; 60–69 — 17,7 %.

Для виявлення метастатичного ураження кісток використовували лабораторні інструментальні методи дослідження, що включають радіоімуннологічні аналізи, гематологічні показники до і після лікування, визначення рівня кальцію в сироватці, осцеосинтиграфію та рентгенграфію в динаміці, метод магнітнорезонансної томографії.

Метастатичне ураження кісток скелета при первинному зверненні було діагностовано в 5 чоловік (11,1 %). У решті випадків терміни появи метастазів у кістки були різними — від 7 до 60 місяців. Середній період діагностики метастатичного ураження кісток становив 26–28 місяців після встановлення первинного діагнозу. Поодинокі метастази в кістки ми спостерігали в 53 чоловік (42,7 %), у решті 71 (57,3 %) ураження кісток мало множинний характер.

Локалізація осередків метастатичного ураження розподілялася таким чином: шийний відділ хребта — 21 випадок, грудний — 72, поперековий — 73, кістки таза — 54, стегнова кістка — 22, ребра — 42, патологічний перелом поперекових хребців — 9, гіперкальціємія — 46.

Дистанційну ПТ проводили за стандартною методикою при РОД 4Гр до СОД 24 Гр при фракціонуванні 5 разів на тиждень. Розмір і кількість полів визначалися локалізацією й об'ємом метастатичних осередків. За відсутності протипоказань (реакція гіперчутливості, тяжке порушення функції нирок) хворим призначали внутрішню крапельну інфузію зомети в дозі 4 мг.

До контрольної групи було включено 82 пацієнти (яким раніше проведено комбіноване і комплексне лікування, а потім виявлено метастази в кістки), їм проводили тільки ПТ. Розподіл хворих за віком, локалізацією і поширеністю метастатичного процесу був порівнянним із основною групою. У цій групі ПТ проводили за аналогічною методикою.

Слід зауважити, що в групі хворих, які отримували водночас із зометою гамма-терапію, ПТ було проведено в повному запланованому обсязі. Побічні ефекти, викликані прийомом зомети, були відсутні. Перерв у лікуванні хворих як основної, так і контрольної групи, не було.

У переважній більшості випадків — 108 (86,7 %) ефект у основній групі наставав протягом 2–3 днів від початку хемопроменевого лікування і не супроводжувався посиленням больового синдрому, тоді як у контрольній групі в 52 (63,3 %) хворих спостерігалось минуше посилення больового синдрому на початку ПТ і зниження болю на 10–14-й день.

Усі пацієнти основної групи відзначали поліпшення загального стану, підвищення апетиту, нормалізацію

сну. Зомету одноразово отримували 47 (37,8 %) хворих; двічі — 53 (42,9 %), більше 2 разів — 24 (19,3 %).

У групі осіб, яким зомету вводили неодноразово, клінічний ефект був стійкішим.

Зменшення больового синдрому відзначили 110 (88,9 %) пацієнтів, при цьому 61 (48,9 %) відмовився від прийому анальгетиків, а 49 (40 %) значно знизили їх дозу, тоді як у контрольній групі больовий синдром зменшився в 57 (69 %) хворих. Для оцінки ефективності хемопроменевої терапії вдавалися до методу сцинтиграфічного дослідження препаратом Тс-пірофосфат.

Мічені Тс-остеотропні РФП вводять пацієнтам внутрішньо — 370–500 МБК.

Для сцинтиграфії скелета використовують гамма-камеру ГКС-301Т. Підготовка хворого до дослідження з Тс-пірофосфатом полягає в повному випорожненні сечового міхура безпосередньо перед сцинтиграфією, яку проводять за 3–4 години після введення препарату.

Перше контрольне сцинтиграфічне дослідження виконували через 2–3 місяці після завершення ПТ. У 101 (81,4 %) пацієнта основної групи накопичення РФП у патологічних осередках знижувалося порівняно із симетричними ділянками здорової кістки чи неопроміненими хребцями, тоді як у контрольній групі становило 63,4 %.

Друге контрольне сцинтиграфічне дослідження проводили за 6 місяців по завершенні лікування. У 43 % хворих основної групи збереглися зони помірної гіперфіксації РФП у спостережуваних патологічних осередках, що в контрольній групі склало 64,3 %. При цьому в основній групі всі хворі відзначили відсутність розвитку патологічних деформацій і переломів. У 6 (7,3 %) осіб контрольної групи мали місце компресійні переломи хребців, у 11 (13,4 %) — нові осередки метастазування.

Третє сцинтиграфічне дослідження проводили через 1 рік. В основній групі в 106 (86,7 %) хворих не виявлено осередків патологічної гіперфіксації РФП у кістках. Серед тих, хто отримав тільки ПТ, такі пацієнти склали 47,9 %, причому в цій групі зріс відсоток появи нових осередків гіперфіксації — до 25,6 %, а між тих, хто отримав ПТ і зомету, виявлено нові осередки патологічної гіперфіксації РФП у 4 (3,2 %) пацієнтів.

13.09.2001 р. з профілактичною метою введено 4 мг зомети.

Таким чином, унаслідок задовільної ефективності й доброї переносимості пацієнтами нам уявляється доцільним застосування зомети паралельно з опромінюванням хворих із метастатичним ураженням кісток скелета.

Таке поєднання дозволяє досягти стійкого анальгезувального ефекту в короткі терміни, запобігти розвиткові ускладнень і появи нових кісткових метастазів, купірувати гіперкальціємію і в результаті поліпшити рівень якості життя онкологічних хворих.

Сцинтиграфічні дослідження дозволяють об'єктивно оцінити взаємодію ПТ і препарату «Зомета».

Н.Г. Семікоз, В.П. Фефелова, Н.Г. Куква,  
Ю.В. Тюменцева, А.В. Пономарьова,  
О.В. Ткаченко

*Донецький обласний протипухлинний центр*

### **Пухлини носоглотки: тактика променевої терапії та профілактика променевих ускладнень**

### **Nasopharyngeal tumors: radiation therapy tactics and prevention of radiation lesions**

Проблема лікування хворих із пухлинами носоглотки — одна з найактуальніших, бо серед усіх пухлин людини на них припадає 0,1–3 %. Ці новоутвори, об'єднані в одну групу, тісно взаємозв'язані між собою, мають єдину слизову оболонку, що сприяє швидкому переходу новоутвору з однієї ділянки до іншої, близькі за анатомічним розташуванням, а також мають спільні шляхи метастазування, частіше лімфогенного. У носоглотці рак виникає зазвичай після 50 років, у чоловіків — у 1,5–2 рази частіше, ніж у жінок. Саркома чи тонзиллярні пухлини трапляються в молодшому віці, навіть у дітей. За гістологічною структурою плоскоклітинний рак різного ступеня диференціювання спостерігається в 70–75 % хворих, лімфоєпітеліоми — приблизно в 30 % (А.І. Пачес, 1985), аденокарциноми виявляються в поодиноких випадках. На вибір методу лікування даної категорії хворих впливає стадія захворювання, результати гістологічного дослідження, особливості перебігу пухлинного процесу. Все більшого поширення набуває променева терапія (ПТ), тому що хірургічні втручання у таких пацієнтів у більшості випадків неможливе. Це пояснюється анатомічною будовою, раннім лімфогенним метастазуванням, а також відносно високою радіочутливістю новоутворів.

Для отримання деструкції пухлини при опромінюванні необхідне підведення високих доз іонізуючого випромінювання (ІВ), що пов'язано з можливістю впливу на головний, спинний мозок, гіпофіз, зоровий нерв, слизові оболонки, кістки черепа. Тому велике значення має розробка нових методик опромінювання, що дають можливість підсилити дію ПТ і уникнути переопромінення навколишніх тканин. У наш час одним з ефективних способів фракціонування є подрібнення добової дози по 1,2 Гр з інтервалом 4–6 год двічі на день, СОД 65–70 Гр. Проводять ПТ дрібним фракціонуванням по 2 Гр 5 фракцій на тиждень розщепленим курсом з двотижневою перервою після 35–40 Гр. При цьому в об'єм опромінювання при лікуванні пухлин носоглотки, незалежно від гістологічної будови новоутвору, необхідно включати всю носоглотку, основу черепа, основну пазуху, задні

клітки гратчастого лабіринту, задні відділи порожнини носа, верхні відділи ротоглотки, ретрофарингеальний простір і регіонарний лімфатичний колектор ший з обох боків.

У Донецькому обласному протипухлинному центрі за період з 1999 по 2004 рік нами проліковано 39 хворих з пухлинами носоглотки. Використовували апарати РОКУС, АГАТ-Р у статичному режимі. Застосовували РОД 2 Гр, до СОД 60–70 Гр за два етапи. Після СОД 36–40 Гр на ділянки носоглотки і лімфатичних регіонарних лімфовузлів робили перерву на 2–3 тижні. За наявності регіонарних метастазів додатково проводили їх опромінювання до СОД 60–65 Гр на другому етапі лікування. З метою профілактики променевих реакцій і ускладнень при проведенні ПТ велику увагу приділяли топометричному дослідженню та дозиметричному плануванню лікування.

Для профілактики місцевих променевих кератитів, кон'юнктивітів і катаракти всім хворим з першого дня опромінювання призначали такі препарати: «Віта-йодюроль», «Фаурин», «Тауфон» по 1 краплі в обидва ока за 30, 15 хв і безпосередньо перед сеансом ПТ. У період лікування призначали також гормональні мазі — гідрокортизонову чи преднізолонуву (за нижню повіку на ніч, 1 раз на добу). Фармакологічний ефект цих препаратів зумовлений активацією антиоксидантної системи ферментів і гальмуванням процесів перекисного окиснення ліпідів у ішемізованих ділянках тканин ока, зменшенням тяжкості нервово-трофічних порушень, збільшенням інтенсивності і швидкості репаративних і регенеративних процесів, активним зниженням запальної реакції тканин, відновленням нормального кровотоку в мікроциркуляторному руслі ока. Дані препарати активізують відновлення чутливості рогівки, перешкоджають процесам утворення більма, значно зменшують кількість ускладнень. При цьому під час проведення ПТ обов'язковий захист очних яблук свинцевими блоками. У перервах між першим і другим етапами ПТ і в подальшому протягом 1 року по її завершенні пацієнтові необхідно продовжувати прийом віта-йодюролю, фаурину чи тауфону (по 1 краплі тричі на день в обидва ока).

Для запобігання місцевим променевим реакціям з боку слизових оболонок порожнини носа, носової частини глотки, ротоглотки протягом усього періоду лікування та впродовж 3–4 тижнів по його завершенні доцільне закапування в ніс підігрітої олії росторопші, сумішей рослинних олій (шипшинової, обліпихової, оливкової, рафінованої соняшникової) по 8 крапель в обидві половини носа тричі на день. Вважаємо за доцільне змащувати шкіру в зоні опромінювання 10 %-вою метилурациловою маззю, пантенолом, дитячою олією. По завершенні лікування ми радимо хворим протягом 3–4 тижнів змащувати шкіру мазями, що поліпшують мікроциркуляцію крові та знімають явища лімфостазу в м'яких тканинах,

такими як троксевазинова, індовазинова, гепаринова, гірудовен.

При опромінюванні пухлин носоглотки з бокових полів можливий розвиток тугорухомості нижньощелепних суглобів. За нашими спостереженнями, це може виникнути при підведенні через бокові поля більше  $2/3$  СОД (понад 40 Гр). Для профілактики тугорухомості нижньощелепних суглобів починаючи з другого етапу лікування та протягом 3–4 тижнів після його завершення необхідний спеціальний комплекс заходів, що не дозволяє розвинути в них артрозним змінам. Ми рекомендуємо виконувати жувальні рухи з максимальною амплітудою у вертикальній і горизонтальній площинах 2–3 рази на день впродовж 10 хв, ретельно пережовувати тверду їжу (яблука, моркву).

У результаті виконання перелічених вище призначень нам удалося скоротити кількість променевих реакцій. Ми спостерігали короткочасний кон'юнктивіт легкого ступеня у 3 (7 %) пацієнтів, виражений епітеліт — у 5 (12 %); в 1 (3,9 %) хворій розвинулася катаракта.

Таким чином, запропонована методика опромінювання і застосування методів профілактики променевих реакцій і ускладнень дозволяє поліпшити результати лікування, значно скоротити кількість ускладнень, підвищити якість життя хворих у процесі лікування та після нього.

А.В. Свиначенко, О.М. Сухіна,  
А.М. Насонова, Т.П. Грищенко

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

### **Досвід лікування нерезектабельного раку прямої кишки із застосуванням хрономодульованої радіохемотерапії**

### **An experience of treatment for inoperable rectal cancer with the use of chronomodulated radiochemotherapy**

Інтенсифікація протипухлинної терапії як метод лікування онкозахворювань безпосередньо пов'язана з пошуком способів зниження її токсичного впливу на нормальні тканини. Знання закономірностей зміни протягом доби чутливості здорових тканин до впливу факторів, що ушкоджують, таких як радіація і протипухлинні препарати, дозволяє знайти підходи до зменшення токсичності радіо- і хемотерапії. Токсичні реакції з боку систем, які швидко відновлюються (епітелій шлунково-кишкового тракту, епідерміс, кістковий мозок), істотно залежать не тільки від фармакокінетики і сумарних доз цитостатиків, обсягу опроміненої ділянки, режиму фракціонування й рівня сумарних осередкових доз (СОД), але й від того, на яку фазу циркадного ритму клітин, що поділяються, при-

падає вплив цитотоксичного агента. Встановлено, що критичні тканини найменш толерантні до цитотоксичного впливу в період своєї максимальної проліферативної активності, яка для кісткового мозку відповідає 10.00–16.00, для епітелію слизових оболонок шлунково-кишкового тракту — 8.00–9.00 і 21.00–22.00, епідермісу — 12.00–16.00 [1, 2]. Виходячи з добових ритмів проліферативної активності здорових клітин, толерантність критичних органів до цитотоксичного впливу максимальна в нічний і ранній ранковий час.

Проведене нами раніше порівняння результатів поєднаного променевого лікування раку шийки матки у хрономодульованому і традиційному режимах показало, що радіотерапія з урахуванням часу доби на 16 % збільшує частоту повної або часткової регресії пухлини, у 3–4 рази знижує частоту променевих ентероколітів, при цьому оптимальним часом для опромінювання є період 7.00–10.00 [3].

Ми поставили за мету оцінити безпосередні результати лікування первинно-нерезектабельного раку прямої кишки (РПК) при використанні нового протоколу, який передбачає одночасне проведення променевої (ПТ) та хемотерапії у хрономодульованому режимі.

Для лікування місцевопоширених форм РПК було застосовано таку схему хрономодульованої радіохемотерапії (ХРХТ). Тривалість курсу складала 5 тижнів, протягом яких пацієнти отримували дистанційну гамма-терапію (ДГТ) середніми фракціями (4 Гр двічі на тиждень) до СОД на малий таз 40 Гр (ізоєфективно 50 Гр класичного фракціонування, тобто у дозі, рекомендованій як оптимальна [4] для передопераційної ПТ РПК). Кожному сеансові ПТ передувала 12-годинна внутрішньовенна інфузія 5-фторурацилу (5-FU) у дозі 500 мг/м<sup>2</sup> і лейковорину (Leuc) у дозі 20 мг/м<sup>2</sup>, що починалася о 16.00 напередодні сеансу ПТ і закінчувалася о 04.00 у день опромінювання. Сеанс ПТ проводили о 10.00, тобто через 6 годин по закінченні інфузії. На даний спосіб лікування отримано патент України [5].

До основної групи ввійшли 27 хворих (18 чоловіків і 9 жінок) віком 40–74 роки (середній вік — 60,5 року). Первинна пухлина Т3 була діагностована у 13, Т4 — у 8, рецидив захворювання — у 6 пацієнтів. Метастази в печінку, лімфовузлах черевної порожнини, легені виявлено в 6 випадках. Контроль ефективності лікування здійснювали за допомогою ректороманоскопії, іригоскопії, УЗД, комп'ютерної томографії, оцінки рівня канцерембріонального антигену (СЕА), а також визначення ступеня променевого патоморфозу в пухлині методом світлової мікроскопії. Усі дослідження виконували до початку лікування і через 4 тижні після його завершення. Контрольну групу склали 24 пацієнти (20 із первинними пухлинами Т3–4 і 4 із рецидивами), що отримували ДГТ у класичному режимі до СОД 50 Гр.

Результати застосування хрономодульованої радіохемотерапії нерезектабельного РПК

Критерій ефективності лікування	Протокол лікування	
	40 Гр / 10 фр. +5-FU/Leuc (n = 27), абс. / %	50 Гр / 25 фр. (n = 24), абс. / %
Ступінь резорбції пухлини, %:		
25–50	7 / 25,9	8 / 33,3
50–75	16 / 59,2	6 / 25,0
стабілізація	4 / 14,8	10 / 41,6
Ступінь променевого патоморфозу пухлини, ст.:		
I–II	9 / 33,3	12 / 50,0
III–IV	17 / 67,7	12 / 50,0
Зниження рівня СЕА, %:		
< 50	8 / 29,6	6 / 25,0
> 50	13 / 48,1	9 / 37,5
Переведення у резектабельну стадію	21 / 77,7	14 / 58,3

Таблиця 2

Порівняльна оцінка токсичних реакцій при застосуванні хрономодульованої радіохемотерапії і традиційної радіотерапії нерезектабельного РПК

Показник токсичності	Протокол лікування	
	40 Гр / 10 фр. + 5-FU/Leuc (n = 27), абс. / %	50 Гр / 25 фр. (n = 24), абс. / %
Нудота, ст.:		
I–II	3 / 11,1	6 / 25,0
III–IV	2 / 7,4	6 / 25,0
Цистит, ст.:		
I–II	4 / 14,8	5 / 20,8
III–IV	—	2 / 8,3
Діарея, ст.:		
I–II	12 / 44,4	15 / 62,5
III–IV	4 / 14,8	9 / 37,5
Анемія, ст.:		
I–II	6 / 22,2	4 / 16,6
III–IV	—	2 / 8,3
Лейкопенія, ст.:		
I–II	5 / 18,5	5 / 20,8
III–IV	—	3 / 12,5
Епідерміт, ст.:		
I–II	5 / 18,5	6 / 25,0
III–IV	3 / 11,1	5 / 20,8
Перерви в лікуванні	4 / 14,8	8 / 33,3

Результати оцінки ефективності (табл. 1) і токсичності (табл. 2) розробленого нами протоколу лікування свідчать про те, що призначення цитостатиків і проведення сеансу ПТ з урахуванням циркадних ритмів тканин організму, яким властива активна проліферація, дозволяють домогтися посилення антибластомної дії водночас із послабленням токсичних ефектів радіохемотерапії.

Застосування ХРХТ дозволило на 26,8 % ( $p < 0,05$ ) збільшити кількість пацієнтів із резорбцією пухлини, що позитивно позначилося на можливості виконання радикального оперативного втручання (в групі ХРХТ на 19,4 % більше порівняно з традиційною ПТ,  $p = 0,226$ ). При цьому ХРХТ хворі переносили краще, про що свідчить менша кількість токсичних реакцій усіх видів, а особливо відсутність токсичності III–IV ступеня для циститу, анемії та лейкопенії. Серед усього спектра зареєстрованих проявів токсичності насамперед привертає увагу зниження частоти діареї (59,2 % в групі ХРХТ проти 100 % у групі традиційної ПТ,  $p < 0,001$ ), яка в радіологічній практиці справедливо вважається головним чинником, що заважає безперервному підведенню запланованої СОД. Вірогідно знижується також кількість випадків нудоти ( $p < 0,05$ ). Слід зазначити, що подібного поліпшення толерантності до лікування досягнуто при застосуванні місячної дози 5-FU 10 000 мг/м<sup>2</sup>, тобто вдвічі більшої за ту, що призначають при традиційній ад'ювантній поліхемотерапії (ПХТ).

Порівнюючи результати нашого дослідження з даними літератури, можна зазначити, що численними дослідженнями доведено ефективність використання принципів хронобіології при комбінації ПХТ і ПТ. Щоправда, при цьому хрономодульований режим застосовується лише при призначенні цитостатиків, тоді як ПТ проводять не у фіксований час.

Незадовільні спроби поліпшити результати лікування первинно-занедбаного РПК за рахунок ізольованого використання в ад'ювантному режимі ПТ або ПХТ привели до усвідомлення необхідності комбінації цих методів. Гастроінтестинальна дослідницька група США провела випробовування різних методів ад'ювантного лікування у 277 післяопераційних хворих на РПК. Пацієнти були поділені на 4 групи: контроль, опромінення таза (40 Гр), 5-FU + семустин протягом 18 місяців, опромінення таза + 5-FU + семустин. Після 10-річного спостереження вірогідно виявилася лише різниця в результатах контролю й групи, в якій комбінували ПТ і ПХТ. Безрецидивний період становив відповідно 45 і 65 %, виживаність 26 і 45 % [6]. Щоправда, згідно з рекомендаціями тієї ж Гастроінтестинальної дослідницької групи США в подальшому семустин був вилучений з програм ад'ювантного лікування РПК через його лейкомогенний ефект.

Післяопераційна хемопроменева терапія (45 Гр на всю порожнину таза з бустом до 54 Гр на ложе пухлини + 5-FU/Leuc з 1-го по 5-й дні ПТ) порівняно з тільки ПТ істотно поліпшує як загальну 5-річну виживаність (92,2 проти 71,1 %), так і 5-річний безрецидивний період (85,4 проти 57,3 %) при II стадії РПК. При III стадії дані показники не відрізняються: відповідно 55 проти 52 % і 49,8 проти 47,8 % [7]. Серед пацієнтів із сТЗ–4сN0–2M0 після 5-тижневої неoad'ювантної ДГТ 45 Гр/25 фр. з одночасною ПХТ 5-FU/Leuc (1–5-й і 29–33-й дні променевого лікування) і оперативного втручання 3 роки без рецидивів живуть 83 %, без прогресування 55 %, загальна 3-річна виживаність становить 54 % [8].

У багаточетровому рандомізованому дослідженні, проведеному в Польщі, доведено, що застосування радіохемотерапії (50,4 Гр фракціями по 1,8 Гр за 5,5 тижня + два 5-денні цикли 5-FU 325 мг/м<sup>2</sup> / Leuc 20 мг/м<sup>2</sup> на 1-му і 5-му тижнях променевого лікування без урахування часу доби), порівняно з ПТ, 5 × 5 Гр сприяє зниженню стадійності при резектабельному РПК Т3–4. Але при цьому своєрідною ціною такої переваги є цілком очікуване підвищення токсичності в групі хеморадіотерапії: загальної до 85 проти 24 %, III–IV ступеня до 18 проти 3 % відповідно ( $p < 0,001$ ) [9].

Навпаки, використання схожого протоколу хемопроменевого лікування, але з урахуванням циркадних ритмів (ДГТ до СОД 45 Гр разом із 5-денною хрономодульованою інфузією 5-FU 300 мг/м<sup>2</sup> на добу) супроводжується гастроінтестинальною токсичністю III–IV ступеня лише у 3,3 % пацієнтів [10].

При порівнянні традиційного режиму введення 5-FU і хрономодульованого з піком концентрації в крові о 04.00 в результаті 7-річного спостереження у 278 пацієнтів зафіксовано істотне зниження токсичності в групі хворих, які отримували хронотерапію: частота мукозитів ротової порожнини III ступеня зменшилась у 5 разів ( $p < 0,001$ ), сенсорних нейропатій — удвічі ( $p < 0,01$ ). Відповідь на терапію (30 проти 51 %,  $p < 0,001$ ) і час до прогресування (7,2 проти 9,3 міс.,  $p = 0,04$ ) були також значуще поліпшені в групі хронотерапії, а медіана виживаності в обох групах — однаковою [11].

Застосування комбінації хрономодульованих інфузій 5-FU у дозі 275 мг/м<sup>2</sup> на добу з ПТ (СОД 45 Гр, опромінювання без урахування часу доби) у 18 пацієнтів із нерезектабельним колоректальним раком дозволило досягти 28 % повних клінічних регресій, 95 % хворих прооперовано з хірургічно чистими краями резекції. У жодного з пацієнтів на фоні хемопроменевого лікування не відзначалося проявів будь-якої токсичності III ступеня [12].

Неoad'ювантна ХРХТ (45 Гр за 25 фракцій на фоні пролонгованої інфузії 5-FU 300 мг/м<sup>2</sup> на добу) дозволяє досягти зниження стадії нерезектабельно-

го РПК в 51 % випадків. Крім істотного зниження токсичності, використання хрономодульованого режиму введення (22.00–10.00, максимум о 04.00) дозволяє підвищити максимально толерантну добу дозу 5-FU до 900 мг/м<sup>2</sup>, а курсову до 4500 мг/м<sup>2</sup>, тобто вдвічі порівняно з традиційним протоколом ад'ювантної ПХТ хворих на РПК [13, 14]. Подібна ескалація дози дає підстави сподіватись не лише на усунення побічної, але й на підсилення антибластомної дії цитостатиків.

Таким чином, використання ХРХТ дозволяє досягти кращої резорбції пухлини, що забезпечує введення хворих на РПК у резектабельну стадію частіше, ніж ПТ у класичному режимі фракціонування. Кількість і ступінь вираженості токсичних реакцій при використанні ХРХТ значуще знижуються порівняно з ПТ, проведеною в моноваріанті без урахування часу доби. Особливо це стосується діареї та нудоти I–IV ступеня і гематологічної токсичності та циститів III–IV ступеня.

## Література

1. Bjarnason G.A., Jordan R. // *Chronobiol. Internat.* — 2002. — Vol. 19, Suppl. 1. — P. 129–140.
2. Rich T.A., Shelton III–IV C.H., Kirichenko A., Straume M. // *Ibid.* — P. 191–205.
3. Пилипенко Н.И., Свинарченко А.В., Сухина Е.Н. и др. Хрономодуляция как способ повышения эффективности химиорадиотерапии злокачественных опухолей // *Матер. III съезда онкологов и радиологов СНГ (Минск, 25–28 мая 2004 г.): В 2 ч. — Минск: ОДО «Тонник», 2004. — Ч. 1. — С. 131–133.*
4. Pahlman L., Glimelius B. // *Ann. Surg.* — 1990. — Vol. 221. — P. 187–195.
5. Пат. № 66044А UA, МПК7 А61N5/10. Спосіб хрономодульованої хемопроменевої терапії неоперабельних форм раку органів малого таза / О.М. Сухина, А.В. Свинарченко, О.А. Немальцова, О.А. Міхановський, В.П. Старенький; Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України. — З. № 2003076666; Заявл. 15.07.2003; Опубл. 15.04.2004.
6. Douglass H.O., Stablein D.M., Mayer R.J. Ten years follow-up of first generation of surgical adjuvant rectal cancer studies of the Gastrointestinal Tumor Study Group // *NIH Consensus Development Conference. Adjuvant Therapy for patients with colon and rectum cancer.* — 1990. — P. 1465–1472.
7. Park K.R., Lee K.K., Lee I.J. et al. // *Europ. J. Canc.* — 2003. — Vol. 1, № 5. — P. 77.
8. Kranzbbhler H., Gruber G., Greiner R.H. // *Ibid.* — 2001. — Vol. 37, № 6. — P. 303.
9. Bujko K., Nowacki M.P., Nasierowska-Guttmejer A. et al. // *Radiother. and Oncol.* — 2004. — Vol. 72. — P. 15–24.
10. Majem M., Navarro M., Urruticoechea A. et al. // *Europ. J. Canc.* — 2001. — Vol. 37, № 6. — P. 292.
11. Levi F, Zidani R, Llory J.F. et al. // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 19. — P. 936.
12. Marsh R.D., Chu N.M., Vauthey J.N. et al. // *Cancer.* — 1996. — Vol. 78. — P. 217–225.
13. Garufi C., Aschelner A. M., Pace R. et al. // *Europ. J. Canc.* — 1997. — Vol. 33, Issue 10. — P. 1566–1571.
14. Thrall M. M., Wood P., King V. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — Vol. 46, №4. — P. 476–482.

Л.І. Сімонова, Н.А. Мітряєва,  
О.М. Тарасова, С.М. Пушкар,  
Т.П. Якімова, В.З. Гертман,  
Л.П. Абрамова, Л.В. Білогурова

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

### **Досвід застосування таксотеру як модифікувального засобу при променевої терапії місцевопоширеного раку грудної залози**

### **The experience of Taxoter administration as a modifier in radiation therapy for local breast cancer**

У сучасній онкології серед перспективних у лікуванні називають хемопрепарати з групи таксанів. Їх протипухлинна дія базується на унікальному механізмі блокування клітинного поділу. Одним із найпоширеніших препаратів цієї групи є «Таксотер» («Доцетаксел»), який використовують для монотерапії, а також у комбінації з іншими протипухлинними агентами, зокрема — з променевою терапією (ПТ) [1, 2].

В літературі описані приклади позитивного застосування таксотеру разом із ПТ у хворих на рак легень, голови, шиї, грудної залози [1–4]. Введення таксотеру до схеми ПТ підвищує радіочутливість пухлинних клітин шляхом двох головних механізмів. Один із них — блокування клітинного поділу у  $G_2$  і М фазі мітозу із подальшою загибеллю клітин; другий — це реоксигенація радіочутливих гіпоксичних клітин з подальшим апоптозом [1]. Остаточко здійснюється активація генів Р-53 та Bcl-2, тому таксани, в першу чергу таксотер, рекомендують вживати для проведення хемопроменевої терапії (ХПТ) хворим на рак грудної залози (РГЗ) [2, 5]. На жаль, висока протипухлинна активність таксотеру в терапевтичних дозах супроводжується доволі високою токсичністю, яка для цього цитостатика проявляється нейтропенією, а також іншими ускладненнями [1, 2, 6].

З огляду на це, метою дослідження стала розробка такої схеми протипухлинної терапії із застосуванням таксотеру, в якій поєднувалися б радіосенситивізувальні властивості резистентної дози хемопрепарату для уникнення його токсичної дії на фоні застосування ПТ.

Було обстежено 39 жінок, хворих на РГЗ ІІВ–ІІІВ стадії, віком від 37–65 років. Локалізацію процесу та його поширення уточнювали методами ультразвукової діагностики та мамографії.

За даними УЗД, локалізація пухлин у пацієнток з РГЗ ІІВ – ІІІВ стадії була така:

пухлина у верхньо-зовнішньому квадранті — 60 %;

нижньо-зовнішньому — 20 %;

верхньо-внутрішньому — 20 %;

нижньо-внутрішньому квадранті — 0 %.

Для оцінки динаміки процесу під впливом протипухлинної терапії за алгоритмом об'єму ( $L \times M \times N \times 0,66$ ) були індивідуально розраховані об'єми новоутворів для кожної хворої. У хворих дослідженої групи він становив 2,7–158,2 см<sup>3</sup> (медіана — 76). У 60 % обстежених спостерігали щільну фіксацію новоутвору з передньою грудною стінкою. Хемопроменевою терапією (ХПТ) з використанням таксотеру хворі одержували як передопераційну складову частину комбінованого лікування.

Опромінювання проводили на гамма-терапевтичних апаратах РОКУС-АМ, РОКУС-М і АГАТ-Р дрібними класичними фракціями в режимі 2,0 Гр по 5 фр. на тиждень за програмою на зону онкоосередку — СОД 60 Гр, на аксилярну — СОД 45 Гр, а у випадку наявності конгломерату лімфовузлів додавалося 20 Гр безперервно або через 2–3 тижні з тим же режимом фракціонування; на надпідключичну ділянку і на парастернальну зону по СОД 40 Гр.

Протягом усього курсу ПТ 1 раз на тиждень за 24 години до опромінювання внутрішньо вводили таксотер, разова толерантна доза 20 мг крапельно на 400,0 мл фізіологічного розчину. Премедикацію робили дексаметазоном перорально двічі на день у разовій дозі 8 мг (16 мг на добу) протягом 3 діб. Таксотер вводили на 2-гу добу після початку премедикації.

Оцінювали ефективність лікування шляхом фізикального обстеження, з використанням УЗД, мамографії, морфологічних досліджень.

Останні виконували на біопсійному матеріалі, який фіксували в 10 %-вому забуференому формаліні (рН 7,0), піддавали парафіновій проводці та забарвлювали гематоксилін-еозином за Ван-Гізеном.

Для кількісної оцінки апоптозу в пухлинах використовували апоптичний індекс, який характеризує кількість клітин з морфологічними ознаками загибелі. При цьому користувалися барвником Hoechst 33342, потім на флуоресцентному мікроскопі підраховували кількість клітин з «апоптозною структурою» — конденсацією і фрагментацією ядра, фрагментацією клітин з утворенням дискретних апоптичних тіл. Результати виражали у відсотковому відношенні клітин з флуоресцентними фрагментами ДНК апоптично змінених клітин на 100 досліджених пухлинних клітин у полі зору.

Для оцінки ефективності запропонованої схеми протипухлинної терапії порівнювали отримані показники в основній і контрольній групах. Основну групу складали хворі на РГЗ ІІВ – ІІІВ стадії (19 осіб), які на фоні ПТ 1 раз на тиждень одержували 20 мг таксотеру. В контрольну групу входили хворі на РГЗ (20 осіб) порівнянні за віком і ступенем тяжкості захворювання, які отримували традиційну ПТ.

Статистично обробляли дані за допомогою пакету програм Statistica.

Результати обстеження хворих впродовж та після проведення передопераційного курсу ХПТ з таксотером за розробленою схемою показали, що навіть

при фізикальному обстеженні можна спостерігати значну регресію пухлини у зоні онкоосередку. Кількісні розрахунки за даними УЗД і мамографії показали, що у процесі ХПТ вже в середині лікувального циклу регресія пухлини була в межах від 60–100 %. Ці дані наведені у табл. 1.

По закінченні курсу ХПТ мінімальна регресія пухлини становила 60 % (1 хвора). У більшості хворих (8 — 42,2 %) пухлини регресували в середньому на 85 % (81–90 %), а у 26,4 % (5 жінок) ступінь регресії був у середньому 93 % (91–95 %). У 2 пацієнток мала місце повна (на 100 %) регресія (див. табл. 1, рис. 1). Явищ «відсутності регресії», стабілізації або прогресування злоякісного осередку не спостерігалось. У більшості (63 %) мала місце 100 %-ова регресія метастазів у пахвових лімфатичних вузлах. Це дозволило у 85,4 % пацієнтів перевести пухлину в резектабельну стадію, тобто створювало можливість для наступного радикального хірургічного втручання.

В середині курсу у 27 % хворих, а після закінчення лікувального курсу у 78 % площа фіксації з передньою грудною стінкою практично не візуалізувалась.

Паралельно з ехоскопічною оцінкою патології грудної залози (ГЗ) проводили рентгенологічні дослідження. При проведенні мамографічного обстеження пухлин ГЗ рентгенологічні дані також свідчили про наявну редукцію онкоосередку, з її мінімальним ступенем редукції 60 %.

Практично всі хворі (95 %) на РГЗ ІІВ–ІІІВ ступеня, які одержували ПТ в даному режимі без таксотеру, мали часткову регресію пухлини, яка не перевищувала 50–60 % від вихідного об'єму.

Гістологічне дослідження в контрольній групі показало, що чутливість різних гістологічних форм раку до застосованої ПТ була різною. Найбільша радіо-

чутливість визначена при медулярному раці, де променевий патоморфоз визначено у 88,9 % і умовний ступінь променевого патоморфозу дорівнював  $1,87 \pm 0,11$  ум.од, що більше, ніж у інших пухлин. При найбільш розповсюджені часточковому раці променевий патоморфоз зареєстровано у 70,37 % пацієнтів, він дорівнював  $1,45 \pm 0,14$  ум.од. При протоковому — променеве ушкодження виявлено у 100 % хворих і ступінь променевого патоморфозу дорівнював  $1,72 \pm 0,1$  ум.од. Тубулярний рак був радіочутливий у 60 % випадків, а ступінь променевого патоморфозу дорівнював  $1,7 \pm 0,12$  ум.од.

У середньому радіочутливість РГЗ варіювала у межах від 60 до 100 %. Найбільша була характерна для протокового та медулярного раку, а ступінь променевого ушкодження (променевого патоморфозу) коливався від слабкого ( $1,45 \pm 0,14$  ум.од.) до значного ( $1,87 \pm 0,11$  ум.од.)

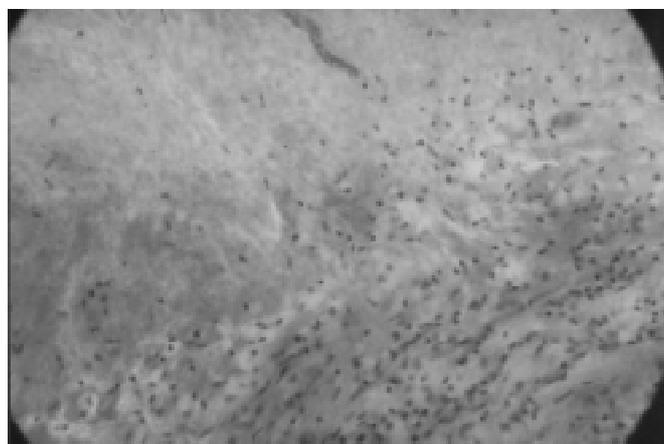


Рис. 1. Рак грудної залози. Стан після курсу ПТ дрібними фракціями — СОД 59 Гр. Повна регресія пухлини з обширним некрозом на місці колишньої пухлини. На периферії осередку некрозу лінійна дислокація макрофагів, що утилізують некротичні маси

Таблиця 1

Ступінь регресії пухлини у хворих на РГЗ при проведенні протипухлинної ХПТ

Група хворих	Кількість хворих, n	Регресія пухлини після курсу лікування, n/%				
		50–60	70–75	80–89	90–95	100
ХПТ з таксотером	19	1/5,2	3/15,7	8/42,2	5/26,4	2/10,5
Контрольна	20	19/95	1/5	0/0	0/0	0/0

Таблиця 2

Порівняльна морфологічна характеристика РГЗ при різних схемах лікування

Показник	Група хворих		
	нативна пухлина, n = 92	ПТ дрібними класичними фракціями, n = 20	ХПТ з таксотером, n = 19
Регресія пухлини, у.о.	–	$1,59 \pm 0,19$	$1,61 \pm 0,31$
Ступінь дистрофії, у.о.	$0,37 \pm 0,07$	$1,51 \pm 0,18$	$1,01 \pm 0,24$
Мітотичний індекс пухлин, %	$10,61 \pm 0,96$	$7,92 \pm 0,28$	$5,20 \pm 0,98$
Патологічні мітози, %	$41,21 \pm 4,33$	$95,33 \pm 3,05$	$62,31 \pm 2,89$
Стромальні клітинні реакції, у.о.	$1,68 \pm 0,07$	$1,88 \pm 0,12$	$1,39 \pm 0,31$
Кількість випадків метастазів у лімфовузлах, %	$34,02 \pm 1,39$	$43,16 \pm 2,14$	$36,84 \pm 2,76$
Гістіоцитоз синусів лімфовузлів, у.о.	$1,41 \pm 0,17$	$1,72 \pm 0,34$	$2,16 \pm 0,15$

Найбільший ефект проведеної протипухлинної ХПТ за визначеністю «відповіді пухлини на лікування» спостерігався у хворих із залозистим (медулярним) раком з помірною та низькою диференціацією (90–100 % редукції пухлини).

Порівняльна морфологічна характеристика клітин РГЗ при різних методиках комбінованої терапії представлена в табл. 2.

Як показали наші дослідження, застосування однієї ПТ дрібними класичними фракціями дає помірне ушкодження пухлин. Хемопроменева терапія з індукцією апоптозу таксотером збільшує показники променевого ушкодження. Це відбивається як зниження мітотичного індексу у 2 рази і є вірогідно нижче відносно показників у нативній пухлині та на 25 % менше показників у контрольній групі. При індукції апоптозу кількість патологічних мітозів, як і ступінь дистрофічних змін пухлинних клітин, теж значно збільшувалась (у 1,5–3 рази відповідно) порівняно з першою групою, але ці показники були дещо нижчими, ніж при застосуванні тільки ПТ.

На фоні ХПТ клітинні стромальні реакції зменшуються відносно показників у перших двох групах (нативні пухлини й пухлини після фракційного опромінення), що свідчить про зниження бар'єрних функцій пухлинного ложа. Остання обставина при дуже низькому рівні мітотичного індексу з великою часткою патологічних мітозів та високими показниками редукції пухлинної тканини (75–100 %) створює сприятливі умови для проникнення у пухлину циторедуктивних препаратів, у даному разі таксотеру.

Вивчення апоптозного індексу у хворих на РГЗ показало, що він має значні коливання залежно від гістотипу пухлини. Величина апоптозного індексу за даними наших досліджень не залежала ні від рівня променевого ушкодження, ані від ступеня дистрофічних змін у клітинах пухлин. Утім рівень апоптозного індексу мав достатньо виражений зв'язок з характером гістологічної структури пухлини. Так, на фоні стандартного променевого лікування часточковий та протоковий рак мав однакові апоптозні індекси ( $1,49 \pm 0,13$  та  $1,47 \pm 0,15$  % відповідно). Високий рівень апоптозного індексу спостерігався при тубулярному —  $2,68 \pm 0,35$  % та при плоскоклітинному раці —  $2,41 \pm 0,22$  %.

Слід зазначити, що аналогічна залежність рівня апоптозу від гістотипу пухлини зберігалась і при застосуванні схеми передопераційної ХПТ з таксотером.

Узагалі передопераційне опромінювання жінок із РГЗ практично не впливало на рівень апоптозного індексу, який у середньому (20 хворих) дорівнював  $4,25 \pm 0,41$  % проти  $3,38 \pm 0,27$  % у нативних пухлинах (92 хворі).

У групі хворих на РГЗ ІІВ–ІІІВ стадії (19 жінок), яка отримувала передопераційну ХПТ з індуктором апоптозу таксотером, апоптозний індекс підвищувався більш ніж у 3 рази ( $10,5$  проти  $3,38$  % в нативній

пухлині). У двох випадках при патоморфологічному обстеженні мікропрепаратів виявлена повна (100 %) регресія пухлини.

Гістіоцитоз синусів лімфатичних вузлів зростав при ПТ, що може свідчити про активацію імунної системи та порушення пухлинної тканини. Цей показник був найвищим у хворих, які одержували ПТ на фоні індукції апоптозу (див. табл. 2).

При проведенні післяопераційного гістологічного дослідження визначено наявність лише окремих життєздатних пухлинних клітин у залишковій пухлинній тканині та уражених лімфовузлах.

Таким чином, у групі хворих з індукцією апоптозу таксотером високий рівень регресії пухлин (від 60 до 100 %) підтверджувався найнижчими показниками мітотичного індексу, найвищими показниками активності гістіоцитів у лімфатичних вузлах та високим рівнем патологічних мітозів при порівняльному аналізі показників у обстежених групах.

Дослідження токсичності таксотеру при застосуванні нової схеми лікування показали, що в усіх пацієнток на різних етапах курсу ХПТ відзначалися короточасні прояви негематологічної токсичності І ступеня. Основні скарги хворих у день прийому таксотеру були такі: почуття жару, гіперемії обличчя, паління в долонях або стопах. Дані симптоми були незначної вираженості, а їх прояви поступово самостійно купірувалися.

У середині курсу ХПТ хворі скаржилися на слабкість, стомлюваність, періодичні парестезії у кінцівках. Показники функції печінки не відрізнялися від контрольних. Ступінь гематологічної токсичності оцінювали за показниками периферичної крові (лейкоцити, гранулоцити, лімфоцити). У хворих спостерігалось вірогідне зниження кількості лейкоцитів, гранулоцитів з розвитком лейко- та нейтропенії ІІ ступеня протягом усього періоду обстеження. Всі описані прояви токсичності купірували стандартними лікувальними засобами, при цьому не було жодного випадку необхідності переривання протипухлинного лікування за розробленою схемою.

Таким чином, можна зробити попередні висновки про добре перенесення і достатньо високу ефективність ХПТ з таксотером у хворих із місцевопоширеним РГЗ ІІВ–ІІІВ стадії. Безпека щодо розвитку токсичних реакцій при вибраній дозі таксотеру (20 мл 1 раз на тиждень) демонструється відсутністю значних реакцій з боку кісткового мозку, периферичної крові, функцій печінки, неврологічних, дерматологічних, алергічних проявів.

Застосування таксотеру в комбінації з ПТ при лікуванні пацієнток з місцевопоширеним РГЗ мало суттєву протипухлинну дію, при цьому прояви токсичних ефектів були незначними. Посилення радіочутливості пухлинних клітин з триразовим збільшенням апоптозного індексу приводило до високого відсотка регресії пухлинного осередку і регіонарних лімфатичних вузлів, що створювало можливість для наступного радикального хірургічного втручання.

Однак оцінити виживаність та терміни безрецидивного періоду можна лише при подальшому спостереженні хворих протягом тривалого часу.

### Література

1. Goble S., Bear H.D. // *Surg. Clin. North. Am.* — 2003. — Vol. 83, № 4. — P. 943–971.
2. Моусеєнко В.М., Семіглазов В.Ф., Тюляндін С.А. *Современное лекарственное лечение местно-распространенного и метастатического рака молочной железы.* — СПб: Грифон, 1997. — С. 254.
3. Mudad R., Ramsey M., Kovittz K., Hartz R. // *Lung Cancer.* — 2003. — Vol. 39, № 2. — P. 173–177.
4. Smith J.C., Heys S.D., Hutcheon A.W. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20, № 6. — P. 1456–1466.
5. Портной С.М. *Возможности лечения отечно-инфильтративной формы рака молочной железы* // *Матер. VIII Рос. онкол. конгр.* — М., 2004. — С. 31–35.
6. Baltali E., Altundag M.K., Onat D.A., Abbasoglu O. // *Tumori.* — 2002. — Vol. 88, № 6. — P. 474–477.

В.М. Соколов, О.П. Овчаренко,  
М.В. Пилипюк, Л.З. Зайцева, Л.В. Левчук,  
З.М. Шавладзе, О.Ю. Мірза

*Одеський державний університет,*

*Міська клінічна лікарня №11 (Одеса),*

*Медичний радіологічний науковий центр РАМН (Обнінськ, Росія)*

### **Діагностика та комплексна хемопроменева терапія рецидивів злоякісних пухлин гортані і глотки та їх метастазів у регіонарні лімфатичні вузли і віддалені органи** **Diagnosis and complex chemoradiation therapy for relapses of pharyngeal and laryngeal cancer to regional lymph nodes and distant organs**

Злоякісні захворювання є однією з найважливіших проблем охорони здоров'я України, що визначається постійним ростом захворюваності, труднощами своєчасної діагностики, високим рівнем летальності хворих на рак гортані і глотки (РГГ). В Одеській області онкологічна захворюваність за стандартним показником на 2000 р. становила загальний рівень 332,9; у чоловіків — 409,5; у жінок — 293,2 [1, 2].

Проблема діагностики РГГ та його рецидиву залишається актуальною. Більшість хворих помирають від рецидиву пухлини, а середня тривалість життя дорівнює 18–20 міс. [1, 3].

Відомо, що більшість пухлин гортані та носоглотки часто і рано метастазує у регіонарні лімфатичні вузли (позаглоткові, глибокі яремні та надключичні). Частота метастатичного ураження лімфатичних вузлів може досягати 30–85 %, а метастази в ділянці ший нерідко є першим помітним симптомом раку носоглотки. Серед віддалених органів уражаються легені, печінка, середостіння.

Своєчасне виявлення метастазів впливає на прогноз захворювання, а також на тактику терапії при

РГГ, оскільки сучасні комбіновані методи терапії при ранніх стадіях хвороби (Т1–Т2), не ускладнених метастазами, дають 85 % позитивних результатів [4].

Особливим є також те, що у 47,4 та 52 % відповідно рак гортані зустрічається у вестибулярному та підскладковому відділах гортані, що утруднює своєчасну діагностику. Близько 40 % хворих зверталися по медичну допомогу переважно при III–IV стадіях, і найчастіше пацієнти з раком глотки в IV стадії — 62,4 % та раком дна порожнини рота і язика — 45,2 %.

Тому метою даної роботи стала оцінка ефективності методів рентгенівської аксіальної та мультиспіральної комп'ютерної томографії (КТ) у виявленні злоякісної патології, оцінка ефективності хемопроменевої терапії різних стадій серед мешканців Одеси та Одеської області у сучасних медико-соціальних умовах (2001–2004 рр.).

Нами було обстежено 269 хворих на рак гортані та 57 хворих раком глотки.

Діагностику проводили за допомогою аксіальної КТ за стандартними методиками та мультиспіральної КТ з використанням тривимірної зображення (3D).

Хемотерапію (ХТ) здійснювали двома курсами з тритижневим інтервалом. Кожний курс ХТ включав внутрішнє введення 500 мг/м<sup>2</sup> 5-фторурацилу (з 1-ї по 5-ту добу) і 20 мг/м<sup>2</sup> цисплатини (з 6-ї по 12-ту добу).

Променева терапія проведена на апараті АГАТ-С за методикою професора Медичного радіологічного наукового центру РАМН Ю.С.Мординського та співпр. [5, 6]. Опромінювання починали через годину після введення цитостатика з використанням <sup>60</sup>Со гіперфракціонованої дози 1 Гр 2 рази на добу (вранці та після обіду) до СОД 40 Гр. Оцінювали попередній результат за ступенем регресії пухлини. При шкідливих темпах регресії здійснювали променеву терапію до СОД 65 Гр. Хворим із незначною регресією пухлини застосовували оперативне лікування.

Комп'ютерну терапію за стандартними методиками проводили 265 хворим на рак гортані і 50 хворим на рак глотки. Мультиспіральну КТ виконали 4 хворим на рак гортані і 7 хворим на рак глотки.

У всіх встановлена первинна локалізація процесу, розповсюдженість та виявлено метастазування у регіонарні лімфатичні вузли, а також у 3 пацієнтів — у легені і середостіння.

Відзначається різке підвищення кількості хворих після 40 років. Найчастіше первинні хворі зверталися по медичну допомогу з приводу раку гортані у віці 61–70 р. (31 %). Частота уражень вестибулярного, середнього та підскладкового відділів гортані — 50–47, 3 % відповідно.

Хворих на рак глотки госпіталізували у віці від 40 до 60 років. Найчастіше ушкоджувалися носоглотка (50 %) та ротоглотка (47 %).

Хворі на рак гортані і глотки поступали на хемопроменеве лікування переважно в III та IV стадіях.

При раці гортані — 36,8 і 33,8 % (разом 70,6 %).  
При раці глотки — 43,9 і 38,6 % (разом 82,5 %).

Отримані дані свідчать, що 100 %-вий регрес раку гортані вестибулярного та середнього відділів відзначається у 51,5 і 66,1 % відповідно; 70 %-вий регрес — у 36,3 і 22,0 % хворих.

У дослідженні показано, що 100 %-вий регрес пухлини зареєстровано у 54,4 % хворих на рак глотки (носоглотки — 51,7 %, ротоглотки — 57,0 % і гортаноглотки — 55,4 %); 70 %-вий регрес пухлини — у 33,3 %.

Проведені дослідження дозволили у більшості хворих виявити з найбільшою вірогідністю локалізацію, розповсюдженість, метастази в регіонарні лімфовузли та віддалені органи.

У 6 % хворих виявився рецидив хвороби. Позитивний результат від комбінованої хемопроменевої терапії отримано у 190 осіб, що складає 58,3 %.

Отже, застосування рентгенівської та мультиспіральної КТ найбільш доцільне при первинній скринінговій діагностиці хворих на РГГ, починаючи з Т2. Отримані результати дозволили об'єктивізувати первинну локалізацію процесу, метастазування, рецидив хвороби, оцінити ефективність хемопроменевої терапії.

## Література

1. Абилов Р.А. *Оториноларингология*. — К.: Книга-плюс, 2000. — С. 51–78.
2. *Довідник онколога*. — Львів, 2000. — С. 5–95.
3. Евчев Ф.Д. // *Одеський мед. журн.* — 2004. — № 3 (83). — С. 53–54.
4. Заболотний Д.І., Покотиленко О.К., Паламарчук В.В. // *Журн. вушн., носов. і горлов. хвороб.* — 1999. — № 4. — С. 1–8.
5. Андреев В.Г., Мардынський Ю.С. *Лучевое и комбинированное лечение рака гортани*. — М.: Медицина, 1998. — 116 с.
6. Максимов С.А., Мардынський Ю.С., Гулидов И.А., Медведев В.С. *Лучевая терапия рака ротоглотки*. — Красноярск, 2003. — 106 с.

О.І. Солдьянникова, Д.С. Мечев,  
Д.О. Джужа, О.П. Нечай, Г.Г. Сукач  
*Інститут онкології АМН України (Київ),  
КМАПО ім. П.Л. Шупика (Київ)*

## Радіонуклідна терапія медулярного раку щитоподібної залози Radionuclide therapy for medullary thyroid carcinoma

Стандартна схема лікування медулярного раку щитоподібної залози (МРЦЗ) передбачає хірургічне видалення залози і дисекцію центральної групи шийних лімфатичних вузлів. Хемотерапія такими препаратами, як доксорубіцин, циклофосфамід, блеоміцин і цисплатин, малорезультативна і її ефективність, за даними різних авторів, становить від 15 до 25 % [1, 2]. Терапія зовнішнім опромінюванням використовується в основному як паліативна на стадії метастазування [3]. У деяких дослідженнях виявля-

но, що післяопераційна променева терапія (ПТ) на ділянку шиї допомагає контролювати появу мікроскопічних метастатичних осередків медулярної карциноми. Brierly et al. показали, що лише в 14 % хворих, яким після операції проводили ПТ, спостерігалося ураження лімфовузлів, мікроскопічні резидуальні осередки, тоді як без такого використання — у 48 % пацієнтів [4].

Обмеженість можливостей перелічених вище консервативних методів лікування МРЦЗ привела до того, що в 90-х роках минулого століття в лікуванні медулярного раку почали активно застосовувати радіонуклідні препарати. Найчастіше використовують <sup>131</sup>I-метайодбензилгуанідин (МІВГ), а також аналоги соматостатину [5, 6]. Терапію за допомогою октреотиду частіше застосовують при метастатичному ураженні хворих на МРЦЗ [5]. Дослідження з використанням мічених йодом моноклональних антитіл до канцеро-ембріонального антигену показали, що препарат добре накопичувався в пухлині, однак стійкий лікувальний ефект без ознак токсичності протягом 26 місяців спостерігався лише у 50 % пролікованих осіб [7].

Зважаючи на низьку чутливість пухлинних клітин до хемотерапевтичних препаратів і дистанційної гамма-терапії, а також той факт, що радіонуклідне лікування є методом вибору у випадках неоперабельних пухлин, ми вирішили проаналізувати перші результати лікування <sup>131</sup>I-метайодбензилгуанідином 7 хворих із МРЦЗ. Лікування проводили відповідно до протоколу, затвердженого Європейською асоціацією ядерних медиків. Препарат у дозі 3,7 Гбк внутрієнно вводили хворому. Час інфузії становив 1,5–2 години, для чого вміст флакону попередньо розводили і додавали до 200 мл фізіологічного розчину. За тиждень до введення <sup>131</sup>I-метайодбензилгуанідину хворим відміняли такі лікувальні середники, як блокатори кальцієвих каналів, симпатоміметики, трициклічні антидепресанти, адреноблокатори. Контроль токсичного впливу препарату на кістковий мозок проводили на основі аналізів крові (перед введенням, через 2 дні після нього і перед випискою зі стаціонару). Для профілактики нудоти та блювання перед введенням МІВГ хворим призначали новобан або церукал.

З метою вивчення біологічного розподілу препарату пацієнтам через 1–2 доби і перед випискою проводили сканування всього тіла.

У процесі спостереження за хворими на МРЦЗ виявлена різноманітна реакція на лікування МІВГ. Так, хвора А., 1950 р. народження, перебувала в хірургічному відділенні з 28.10.03 по 07.11.03. з діагнозом медулярний рак щитоподібної залози (ЦЗ) рТ4N1M0. За даними ультразвукового дослідження (УЗД) при госпіталізації у лівій частці залози виявлено вузол кулястої форми, без чітких контурів, гіпоехогенний. Об'єм залози за Brunn: права частка — 5,44 см<sup>3</sup>, ліва — 17,8 см<sup>3</sup>. За результатами тонкогілкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ)

виявлено епітелій з вираженими ознаками проліферації та атипії, що вказувало на наявність карциноми. Рівень кальцитоніну при госпіталізації до стаціонару склав 164 пмоль/л. Хворій 30.10.03 проведено операцію: екстрафасціальну тироїдектомію, двосторонню латеральну дисекцію шиї, лімфаденектомію нижнього і середнього югулярного колекторів зліва, видалення надключичного метастатичного лімфовузла шиї.

Дані патогістологічного висновку — медулярний рак ЦЦЗ, ознаки екстраорганної інвазії, метастази в лімфовузлі шиї. Рівень кальцитоніну після операції (від 20.01.04) дорівнював 38,2 пмоль/л. Хворій було запропоновано провести лікування МІВГ і 01.03.04 в стаціонарі відділу ядерної медицини їй було виконано інфузію 3,7 ГБк радіофармпрепарату (РФП). Ускладнень і побічних проявів при введенні не зафіксовано. Перед випискою хворій проведено сканування всього тіла, виявлено осередок накопичення радіофармпрепарату в проекції ложа ЦЦЗ.

Контрольні УЗД через 2 і 6 місяців не засвідчили патологічних змін, пов'язаних з основним захворюванням. Однак оцінка рівня кальцитоніну показала, що у хворої можлива пролонгація пухлинного процесу. Було виконано повторне введення МІВГ у тій самій дозі.

Через 3 місяці після повторного курсу терапії МІВГ хворій проведено сцинтиграфію з  $^{99m}\text{Tc}(\text{V})$  — карбомеком. При скануванні всього тіла не виявлено осередків підвищеної фіксації радіофармпрепарату в ділянці ЦЦЗ і місцях можливого метастазування медулярної карциноми. В даний час пацієнтка перебуває під спостереженням лікарів відділу ядерної медицини Інституту онкології.

Хвора Б., 1976 р. народження, перебувала в хірургічному відділенні з 09.03.04 по 18.03.04 з діагнозом медулярний рак ЦЦЗ рТ3N1M0. При госпіталізації за даними УЗД у правій частці виявлено вузол діаметром 40 мм, в лівій — до 6 мм, обидва кулястої форми, без чітких контурів, гіпоехогенні. Об'єм залози за Групп: права частка — 21,8 см<sup>3</sup>, ліва — 7,8 см<sup>3</sup>; ТАПБ — підозра на карциному. Рівень кальцитоніну до операції не визначався. Хворій 10.03.04 було проведено екстрафасціальну тироїдектомію, двосторонню дисекцію шиї, лімфаденектомію. Патогістологічне дослідження підтвердило МРЦЦЗ, встановлено багатофокусний ріст і наявність метастазів у лімфатичних вузлах.

Через 8 днів після операції рівень кальцитоніну дорівнював 45,5 пмоль/л. Хворій було рекомендовано радіонуклідну терапію  $^{131}\text{I}$ -метайодбензилгуанідином і 13.04.04 проведено внутрішнє введення 3,7 ГБк РФП. Ускладнення та побічні прояви відсутні. На 5-й день перебування в стаціонарі хворій проведено сканування всього тіла. Рівень кальцитоніну після радіонуклідної терапії знизився до 9,8 пмоль/л.

Моніторинг більш віддаленого етапу спостереження не виявив пролонгації захворювання, оскільки дані ультра-

звукового дослідження і рівень кальцитоніну через 2, 6 і 9 місяців не вказували на поширення процесу.

Сприятливий перебіг періоду після терапії МІВГ мав місце ще у 2 хворих, у яких за даними УЗД та рівнем кальцитоніну не виявлено ознак прогресування захворювання.

Хвора В., 1925 р. народження, перебувала в хірургічному відділенні з 19.04.04 по 05.05.04 з діагнозом медулярний рак ЦЦЗ рТ2N2M0. Метастази в прета паратрахеальні лімфатичні вузли. Стан після тироїдектомії (06.11.01), ТАПБ — метастази медулярного раку. Хворій 20.04.04 проведено лімфаденектомію. Рівень кальцитоніну, який до операції сягав 89,4 пмоль/л, після оперативного втручання знизився до 57,3 пмоль/л. Патогістологічне дослідження підтвердило наявність метастазів МРЦЦЗ у лімфатичні вузли. З 06.07.04 по 12.07.04 хвора проходила лікування  $^{131}\text{I}$ -метайодбензилгуанідином. На 6-й день перебування в стаціонарі їй проведено сканування всього тіла і виявлено лімфатичний вузол, який накопичував радіофармпрепарат.

Спостереження протягом 6 місяців після курсу радіонуклідної терапії не показало прогресування захворювання за рівнем кальцитоніну, однак за даними УЗД через 5 місяців після лікування МІВГ виявлено уражений паратрахеальний лімфатичний вузол. Хворій було запропоновано повторний курс лікування  $^{131}\text{I}$ -метайодбензилгуанідином.

Хвора Г., 1951 р. народження, з приводу МРЦЦЗ (рТ3N1M0) була прооперована 4 роки тому. До моменту обстеження і госпіталізації у відділ ядерної медицини Інституту онкології за місцем проживання систематично не спостерігалася. Причиною для звернення до інституту стало збільшення шийних лімфатичних вузлів та болі в спині. Хворій проведено сцинтиграфію з  $^{99m}\text{Tc}(\text{V})$  — карбомеком і визначено рівень кальцитоніну. Сканування всього тіла виявило осередки підвищеної фіксації РФП у лімфатичних вузлах шиї, легенях, печінці. На основі консилиуму хірурга, променевого терапевта та ядерного медика хворій запропоновано курс МІВГ-терапії. Ускладнень і побічних проявів препарату в період інфузії та протягом 5 днів перебування в стаціонарі не було. Перед випискою хворій проведено сканування всього тіла, виявлено накопичення  $^{131}\text{I}$ -МІВГ в лімфатичних вузлах шиї, осередкове накопичення РФП у печінці і дифузне — в легенях. Рекомендовано контроль за допомогою УЗД через 2 місяці та сцинтиграфію з  $^{99m}\text{Tc}(\text{V})$  — карбомеком через 3 місяці.

Таким чином, аналіз викладеного дозволяє дійти висновку, що лікування МРЦЦЗ  $^{131}\text{I}$ -метайодбензилгуанідином підвищує ефективність комплексної терапії як новоутвору, так і його метастазів.

## Література

1. Averbuch W. T. S. D., Ball D. W. et al. // *Cancer*. — 1994. — Vol. 73. — P. 432–436.
2. Franc S., Niccoli-Sire P., Cohen R. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 3, № 55. — P. 403–409.

3. Voutilainen P.E., Multanen M., Haapiainen R.K. et al. // *Ann. Chir. Gynaecol.* — 2000. — Vol. 4, № 89. — P. 291–297.
4. Brierley J., Tsang R., Simpson W. J. et al. // *Thyroid.* — 1996. — Vol. 6. — P. 305–310.
5. Castellani M.R., Alessi A., Savelli G. et al. // *Tumori.* — 2003. — Vol. 89, № 5. — P. 560–562.
6. Troncone L., Rufini V. // *Anticanc. Res.* — 1997. — Vol. 17, № 3B. — P. 1823–1831.
7. Brunt L.M., Wells S.A. // *Surg. Clin. North. Am.* — 1987. — Vol. 67. — P. 263–279.

В.М. Соркин, В.И. Мизин, Ф.В. Киселев

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского,*

*Крымский республиканский онкологический диспансер (Симферополь)*

### **Реабилитация онкологических больных после химиотерапии с применением пищевого концентрата полифенолов винограда «Эноант»**

### **Rehabilitation of cancer patients after chemotherapy using nutritional concentrate of grape polyphenols «Enoat»**

Проблема разработки и внедрения современных методов реабилитации пациентов в процессе и после ХТ злокачественных опухолей является чрезвычайно актуальной. Одним из компонентов реабилитационного лечения может быть использование пищевого концентрата полифенолов винограда «Эноант». Опубликованные в 2003–2004 гг. результаты экспериментальных исследований показали, что в условиях введения химиопрепарата «Цисплатин» пищевой концентрат «Эноант» проявлял нефро- и гемопротекторные свойства, стимулируя эритроидную ветвь кроветворения [1].

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности применения эноанта в клинике в качестве поддерживающей терапии у больных раком, получающих лечение химиопрепаратами «Цисплатин» и «Карбоплатин».

В исследование было включено 55 больных раком грудной железы, яичников и полости рта с морфологически подтвержденным диагнозом в клинических стадиях II–III. Из них было 43 женщины и 12 мужчин в возрасте от 45 до 68 лет. В плане комбинированного лечения все эти пациенты получали полихимиотерапию (ПХТ) с использованием цисплатина (75–100 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела) или карбоплатина (300–450 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела).

Из 55 больных у 30 в комплексе реабилитационной поддерживающей терапии дополнительно назначали эноант в последний день 1-го курса ПХТ в дозе 0,45–0,50 мл/кг массы тела, разделив дозу на 3 приема в сутки, в течение 3 недель. Остальные 25 из 55 больных с аналогичными диагнозами и режима-

ми ПХТ эноант не получали и послужили контрольной группой.

Для объективной оценки эффекта действия пищевого концентрата «Эноант» определяли уровень гемоглобина (г/1000 мл), лейкоцитов (ммоль/л) и тромбоцитов (ммоль/л) в периферической крови больных, а также оценивали их качество жизни (КЖ) по опроснику EORTC C-30.

Опросник включает в себя вопросы, касающиеся проблем физического, психического и социального здоровья пациентов. Состояние по каждой из шкал (например, по шкале: боли, утомляемости, своей ролевой самооценки, оценки своего общего состояния, оценки своего внешнего вида, психического состояния и т.д.) оценивалось в пределах 4 градаций: очень плохое состояние — 1 балл, скорее плохое, чем хорошее — 2 балла, скорее хорошее, чем плохое — 3 балла, вполне хорошее — 4 балла. Максимальная сумма баллов, присущая здоровому человеку в возрасте от 45 до 68 лет, составляла в среднем 114 баллов, и была принята за 100 %.

Оцениваемые параметры у всех включенных в исследование больных определяли дважды: первый раз в день окончания 1-го курса ПХТ, второй раз — через 3 недели, перед следующим курсом химиотерапии.

Средние данные ( $M \pm m$ ) по каждому из изученных параметров, полученные при первом обследовании пациентов после курса ХТ, были приняты за исходные для дальнейшей оценки эффекта применения эноанта. Полученные при втором обследовании средние результаты сравнивали в основной и контрольной группах пациентов. Достоверность различий между показателями первого и повторного обследования определяли на основании оценки t-критерия Стьюдента, достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

После проведения курса внутривенной ПХТ по стандартным режимам с использованием препаратов платины у всех 55 больных наблюдали снижение показателя КЖ, а также снижение в периферической крови уровней лейкоцитов и тромбоцитов. Это указывает на необходимость применения поддерживающей терапии для обеспечения переносимости современной интенсивной ХТ.

Из 55 включенных в исследование пациентов 30 получали эноант в качестве одного из компонентов поддерживающей терапии. Окончательно оценить результаты применения реабилитационной терапии эноантом удалось у 28 из 30 больных (93,33 ± 9,1 %).

Положительный ответ на применение поддерживающей терапии с применением эноанта в виде субъективного улучшения общего состояния показали 23 из 28 пациентов (82,1 ± 9,7 %), а 4 из 28 больных (14,3 ± 11,7 %) изменений в общем состоянии не отметили. В 1 из 28 случаев (3,6 ± 9,1 %) лечение эноантом было прекращено в связи с появлением диспептических явлений после приема пищевого концентрата, что обусловило негативное отношение пациента к дальнейшему лечению.

Осложнения ХТ часто являются причиной задержки следующего курса лечения в связи с низкими показателями крови и явлениями интоксикации. Это давно привлекает внимание онкологов, поскольку служит одной из основных причин нарушения режимов проведения ХТ. Из 28 больных, получавших в процессе реабилитации эноант, отложить срок начала очередного курса ПХТ пришлось у 3 больных ( $10,71 \pm 11,70\%$ ), в то время как в контрольной группе — достоверно вдвое чаще — у 5 из 25 пациентов ( $20,00 \pm 16,90\%$ ;  $p < 0,05$ ).

После курса ХТ у всех пациентов наблюдалась умеренная лейкопения — уровень лейкоцитов в среднем был снижен до  $3,9 \pm 0,4$  ммоль/л, что соответствует 1-й степени токсичности по шкале ВОЗ. Через 3 недели после ХТ уровень лейкоцитов в контрольной группе повысился до  $4,2 \pm 0,8$  ммоль/л.

В группе больных, получавших эноант, уровень лейкоцитов повысился более значительно — в среднем до  $4,8 \pm 0,6$  ммоль/л, хотя различия и не обладали статистической достоверностью ( $p > 0,05$ ).

Содержание тромбоцитов в сыворотке крови после ХТ также снижалось до  $139,3 \pm 3,9$  ммоль/л. После применения поддерживающей терапии эноантом уровень тромбоцитов повышался и в среднем достигал  $185,3 \pm 11,6$  ммоль/л. При этом восстановление уровня тромбоцитов у больных контрольной группы, не получавших эноант, было выражено менее значительно, а содержание тромбоцитов составляло  $152,8 \pm 19,8$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ).

Применение эноанта не влияло на содержание гемоглобина в периферической крови, уровень которого находился у больных обеих групп в пределах 100—120 г/1000 мл как до, так и после применения эноанта.

В последнее десятилетие особую актуальность приобрела проблема КЖ больных в процессе проведения ХТ, особенно в связи с введением в практику новых высокотоксичных и более эффективных химиопрепаратов. Качество жизни — сложное понятие, складывающееся из интегрированных показателей физического состояния больного, психологических и социальных факторов и даже семейных отношений пациентов. Качество жизни в целом зависит от симптомов онкологического заболевания и степени переносимости лечения. Причем объективная оценка КЖ чрезвычайно важна для оценки эффективности лечения и для выбора лечебной тактики [8].

Курс ХТ с применением препаратов платины практически у всех пациентов сопровождался тошнотой, рвотой, анорексией. Химиотерапевтическому лечению также сопутствовало подавленное психическое состояние, сниженная самооценка, повышенная утомляемость. Эти изменения обуславливали достоверное снижение показателя КЖ, средний уровень которого после окончания курса ХТ снижался до  $67,0 \pm 12,1\%$  от исходной возрастной нормы ( $p < 0,05$ ). Через 3 недели после окончания ХТ наступало некоторое повышение показателя качества жизни в контрольной

группе в среднем с 67 до 79 %. В основной группе больных, получавших эноант, восстановление показателя КЖ было более выраженным в сравнении с контрольной группой, хотя различия между контрольной и основной группами пациентов были не достоверны ( $p > 0,05$ ). Так, показатель КЖ в основной группе пациентов возрос с 67 до 92 %, причем это происходило за счет возрастания показателей по шкале тошноты и рвоты, а особенно по шкале психологической самооценки и общего физического состояния.

Таким образом, в настоящее время мы еще достаточно далеки от того, чтобы широко рекомендовать применение эноанта в качестве поддерживающей терапии, однако представленные результаты указывают на существующую тенденцию к более эффективному процессу реабилитации больных после ПХТ препаратами платины в условиях использования пищевого концентрата полифенолов винограда «Эноант». Особенно важным в этом плане представляется тот факт, что после применения эноанта своевременно начать следующий курс ПХТ оказалось возможным у вдвое большего числа пациентов, что, по-видимому, не может не сказаться положительно на дальнейших результатах лечения злокачественных опухолей. Недостоверность полученных различий в показателях крови и КЖ между больными, получавшими и не получавшими эноант, может объясняться недостаточным числом включенных в исследование больных, а также недостаточным сроком их наблюдения. Полученные данные являются предварительными, и наблюдение за включенными в исследование пациентами будет продолжено.

Таким образом, поддерживающая терапия эноантом позволяет оптимизировать режим ХТ препаратами платины за счет своевременного начала последующего курса лечения. Эноант способствует реабилитации больных в раннем периоде после ХТ препаратами платины. Так, наблюдается тенденция к повышению уровня лейкоцитов и тромбоцитов в сыворотке крови, возрастает показатель качества жизни, особенно по шкале психологической самооценки и общего физического состояния. Изучение эффективности применения эноанта необходимо продолжать, планируя рандомизированное исследование, в которое целесообразно включить не только больных, подвергнутых ХТ, но и пациентов после лучевой терапии злокачественных опухолей.

## Литература

1. Соляник Г.И., Тодор И.Н., Пясковская О.Н. и др. Использование «эноанта» для коррекции токсических проявлений противоопухолевой терапии цисплатином в эксперименте // Матер. конф. «Биологически активные природные соединения винограда: применение в медицине продуктов с высоким содержанием полифенолов винограда». — 2003. — С. 39–54.

Д. Софрони, В.Чернат, М. Габуня

*Институт онкологии Республики Молдова  
(Кишинев)*

## **Онкоэпидемиологическая ситуация в Республике Молдова**

### **Oncoepidemiological situation in Republic of Moldova**

В Республике Молдова начиная с 1983 года проводится мониторинг и оценка онкоэпидемиологической ситуации в связи с влиянием демографических, социальных, экологических, территориальных факторов, которые оказывали и оказывают влияние на состояние здоровья населения.

До 1990 года в республике отмечалось некоторое увеличение показателя заболеваемости злокачественными новообразованиями с 177,4 на 100 тыс. населения в 1985 году до 178,4 в 1990-м. В 1998 году показатель заболеваемости достиг своего нижнего предела — 160,7 на 100 тыс. населения. После целого ряда мероприятий, связанных как с изменением организационной структуры онкологической службы, так и с принятием Государственной программы противораковой борьбы (1998—2003 годы), через 5 лет (в 2004 году) показатель заболеваемости составил 190,1 на 100 тыс. населения.

Показатель смертности от злокачественных новообразований увеличился с 100,7 в 1985 году до 139,8 на 100 тыс. населения в 2004 году, при этом годовая летальность больных оставалась стабильной все эти годы — 29,7—28,6 %.

Отмечался рост показателя распространенности этого заболевания — с 776,7 в 1985 году до 987,3 на 100 тыс. населения в 2004 году.

В 1985 году в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Республики Молдова преобладал рак легкого, удельный вес которого составлял 14,3 %, злокачественные новообразования кожи — 13,1 %, рак желудка — 9,8 %, грудной железы — 9,6 %, шейки матки и на последнем месте — гемобластозы — 5,6 %. В сумме эти локализации составляли около 60 %. В 1998 году рак грудной железы вышел на 1-е место с удельным весом 12,5 %, рак легкого переместился на 2-е — 11,9 %. Из числа локализаций, преобладавших по удельному весу, ушел рак шейки матки и появился рак прямой кишки с удельным весом 6 %. Подобное распределение основных локализаций в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями отмечалось до 2004 года, то есть 1-е место занимал рак грудной железы, 2-е — рак легкого, 3-е — злокачественные новообразования кожи, 4-е — рак желудка, 5-е — гемобластозы и последнее место — рак прямой кишки. Их суммарный удельный вес составил 52 %.

В структуре смертности от злокачественных новообразований с 1985 по 2004 год первые пять мест занимали рак легкого, желудка, грудной железы, ге-

мобластозы, рак прямой кишки. В 1985 году из числа умерших от злокачественных новообразований 52,4 % онкологических больных погибли от прогрессирования указанных заболеваний, в 2004 году — уже 44,3 %, то есть меньше половины, что связано со снижением заболеваемости раком легкого в 1,3 раза и раком желудка — в 1,5 раза за последние 15 лет.

Одновременно происходило увеличение заболеваемости как в абсолютных, так и в относительных показателях рака грудной железы — с 30,0 на 100 тыс. женского населения в 1985-м до 48,9 в 2004 году (в 1,6 раза), гемобластозов — с 10,0 на 100 тыс. населения до 12,3 в 2004 году (в 1,2 раза), рака щитовидной железы — с 1,9 на 100 тыс. населения в 1985-м до 4,6 в 2004 году (в 2,4 раза), рака простаты — с 4,8 на 100 мужского населения до 11,6 в 2004 году (в 2,4 раза).

Мы предполагаем, что факторами, повлиявшими на увеличение показателей заболеваемости в этой группе злокачественных опухолей, могут быть последствия Чернобыльской катастрофы 1986 года, а также демографические изменения в республике, проявившие себя в снижении среднего возраста заболевших злокачественными новообразованиями за этот период.

Начиная с 1985 года происходит снижение среднего возраста заболевших, то есть злокачественные новообразования в нашей республике «помолодели». Если в 1985 году в среднем заболевали лица после 58 лет, то в 1998 году — уже 52, а 2004 году — 48,1 года (оба пола). Среди заболевших мужчин средний возраст снизился с 58,8 лет в 1986-м до 49,3 в 2004 году, а среди женщин — с 57,8 до 46,9 соответственно.

В Республике Молдова преобладает женское население, которое составляет 52 %. Однако показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями среди мужского населения все эти годы был выше, чем среди женского: 1985 год — 182,2 на 100 тыс. мужского и 172,9 на 100 тыс. женского населения, 1990 год — 195,8 и 171 соответственно. Это происходило за счет высоких показателей заболеваемости раком легкого и раком желудка — патологий, которые чаще поражают мужское население. В 1998 году показатели заболеваемости как у мужчин, так и у женщин, достигли своего наименьшего значения за весь представленный период — 166,4 среди мужского и 155,2 среди женского населения, затем произошел рост заболеваемости как в целом, так и в обеих группах, достигнув на 100 тыс. населения в 2004 году 194,1 среди мужчин и 186,5 среди женщин. Рост заболеваемости, в частности среди женского населения, произошел за счет увеличения заболеваемости раком грудной железы, щитовидной железы, прямой кишки, гемобластозами, а также некоторого увеличения заболеваемости раком шейки матки начиная с 1998 года, а у мужчин — роста заболеваемости раком простаты, злокачественными новообразованиями полости рта и глотки, гортани.

Определенный интерес представляет показатель соотношения заболеваемости отдельными локализациями у мужчин и женщин. У мужчин в 20 раз чаще, чем у женщин встречается рак гортани, в 8 раз — злокачественные заболевания полости рта и глотки, в 7 раз — рак нижней губы, в 5 раз — рак легкого и в 2 раза — рак желудка.

Женщины в 11 раз чаще мужчин страдают раком щитовидной железы, в 1,4 раза — меланомой кожи и в 1,3 раза — злокачественными новообразованиями кожи и раком ободочной кишки.

В 2004 году 46 % всех случаев новообразований у мужчин представлены раком легкого (1-е место), кожи (2-е), желудка (3-е), гемобластомами (4-е), злокачественными новообразованиями полости рта и глотки (5-е место).

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения республики первые пять мест занимают рак грудной железы, кожи, шейки матки, гемобластомы и рак тела матки.

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у детей (0—17 лет) преобладают гемобластомы (1-е место), злокачественные новообразования костей, мягких и соединительных тканей (2-е), а также головного мозга (3-е место), которые в целом составляют 80 % от всей детской онкологической патологии.

А.И. Станислав, В.К. Жовмир, Е.В. Скурту,  
Е.И. Быку, Ж.В. Пунга, В.К. Ефтодий,  
В.Д. Станислав

*Институт онкологии Республики Молдова  
(Кишинев)*

## **Неoadьювантная модифицированная химиолучевая терапия рака грудной железы**

### **Neoadjuvant modified chemoradiation therapy for breast cancer**

Вопросы усиления антибластомного действия лучевой терапии (ЛТ) и медикаментозной терапии (МТ) принадлежат к самым актуальным в современной онкологии. Механизмы взаимодействия синергизма ЛТ и МТ при одновременном сочетанном применении требуют более широкого исследования как в экспериментальном, так и клиническом аспектах. Несмотря на явное преимущество одновременного применения данных методов, значительное усиление противоопухолевого эффекта и улучшение результатов лечения, на практике подобное сочетание применяется сравнительно редко из-за опасения возможных осложнений, в первую очередь лейкопении. В нашей работе представлены данные об одновременном применении ЛТ и МТ с модифицированным режимом облучения.

В исследование были включены 36 пациенток в возрасте 35—58 лет, средний возраст — 46,5 года, со II а — II б стадиями рака грудной железы (РГЖ) (T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0); II а стадия составила 73 %, II б — 28 %. Характерными для всех больных были расположение в наружных квадрантах грудной железы и быстрый рост опухоли у всех пациенток, диагноз цитологически подтвержден, гистологическая структура опухоли: в 10 случаях — инвазивный лобулярный, в 22 — инвазивный протоковый рак, в 4 — гистологическая структура опухоли не определена — патоморфоз III—IV степени. Наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы отмечено у 8 пациенток (22 %). Средний период наблюдения составил 36 месяцев.

После клинического и лабораторного исследований при отсутствии существенной патологии со стороны сердца, печени и почек в предоперационном периоде за 3 дня до первого сеанса облучения начиналось введение цитостатических препаратов по схеме CMF (циклофосфан внутривенно в 1-й и 8-й день, метотрексат внутривенно во 2-й и 9-й день, 5-фторурацил внутривенно в 1-й и 8-й день).

Лучевая терапия проводилась в режиме разовой дозы 3 Гр, 5 раз в неделю на очаг и зоны регионарного метастазирования. Суммарная очаговая доза (СОД) составила 30 Гр (FDT — 39,5 Гр). Через 2 недели после окончания радиохимиотерапии 34 больным произведена радикальная мастэктомия по Маддену и 2 — органосохраняющие операции.

Лечение пациентки перенесли удовлетворительно, без существенных осложнений. У 2 имела место лейкопения в пределах 2700—3000 лейкоцитов, которая легко купировалась назначением дексаметазона, лечение не прерывалось. Интраоператорно отмечен более выраженный склероз тканей и склонность к кровоточивости.

После предоперационного лечения радиохимиотерапией в режиме среднего фракционирования (РОД 3 Гр и СОД 30 Гр) в сочетании с химиотерапией по схеме CMF установлен патоморфоз опухоли I степени в 16 %, II степени — в 62 % и III—IV степени — в 22 % случаев.

Послеоперационный период, у 34 больных с заживлением раны первичным натяжением протекал без осложнений, у 2 (6 %) — произошло инфицирование раны на фоне обильной лимфорей, средней продолжительностью 18 дней. В случаях, когда размер опухоли превышал 5 см (2 больных, T3N0M0), спустя 3—4 недели после операции проводилось дополнительное облучение послеоперационного рубца в режиме 2 Гр до СОД 25 Гр. У 1 пациентки гистологическое исследование удаленного препарата показало наличие метастазов в 5 подмышечных лимфоузлах. Ей было проведено дополнительное послеоперационное облучение над- и подключичных областей в режиме РОД 2 Гр и СОД 30 Гр. В последующем больные получили 5 курсов химиотерапии CMF.

В течение 3 лет наблюдения летальных исходов и развития местных рецидивов у больных не отмечено, у 2 (6 %) на 10-м и 28-м месяце наблюдения обнаружены метастазы в кости.

Таким образом, предоперационное лечение больных РГЖ с применением одновременно химиотерапии по схеме СМФ и ЛТ в режиме среднего фракционирования (РОД 3, СОД 30 Гр) позволяет получить выраженный противоопухолевый эффект за более короткий период лечения. Одновременное использование ЛТ и МТ РГЖ в указанных режимах хорошо переносится больными и не приводит к развитию существенных побочных осложнений. Использование радиохимиотерапии позволяет получить за тот же период как местный, так и общий противоопухолевый эффект, что способствует улучшению результатов лечения.

В.П. Старенький, Л.П. Абрамова,  
Л.І. Сімонова, С.М. Пушкар

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

### **Вплив променевої терапії на стан прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в онкологічних хворих** **Influence of radiation therapy on the state of pro-oxidant-antioxidant homeostasis in cancer patients**

Численні дослідження останніх років остаточно довели, що надмірна активація вільнорадикального окиснення, зокрема перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), відіграє важливу роль у розвитку багатьох патологічних процесів, зокрема у виникненні злоякісних новоутворів [1]. Слід також зауважити, що ПОЛ — це фізіологічний процес, інтенсивність якого в клітинах організму підтримується на певному рівні дією ендогенного антиоксидантного (АО) захисту, і лише різке підвищення ліпопероксидації призводить до виснаження цих систем.

До чинників, які посилюють індукцію ПОЛ, належить і йонізуюча радіація, тому її використовують як терапевтичний засіб [2, 3]. Оскільки розробка тактики променевої терапії (ПТ) досі залишається однією з актуальних проблем клінічної онкології, вивчення взаємодії різних ланок перекисного гомеостазу може допомогти у визначенні ефективності проведеного протипухлинного лікування. Метою даної роботи стало порівняльне вивчення динаміки ПОЛ і стану АО-захисту у хворих на рак грудної залози (РГЗ) та рак легень (РЛ) при застосуванні ПТ.

Обстежено 73 хворих на РГЗ (I–IIA стадії) та 52 — на недрібноклітинний РЛ (II стадії), які проходили лікування у клініці Інституту медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України. Щоб уникнути можливого впливу факторів статі та віку на до-

сліджувані показники, в групі обстежуваних пацієнтів включили тільки жінок віком 45–70 років.

Курс дистанційної ПТ хворим на РГЗ починали через 10–12 днів після операції. Хворим на РЛ внаслідок поширення пухлинного процесу або тяжких супровідних захворювань операцію не проводили, а ПТ починали через 3–7 днів після госпіталізації пацієнтки до стаціонару.

Виконували ПТ за радикальною програмою на апараті РОКУС-АМ. Сумарної осередкової дози (СОД) досягали протягом 5–7 тижнів — для хворих на РЛ 55–65 Гр, а для хворих на РГЗ — 40–60 Гр, залежно від морфологічної структури та ступеня диференціювання пухлини. Режим фракціонування був стандартним. Під час ПТ медикаментозне лікування не проводили, крім симптоматичного. Контрольну групу становили донори-жінки відповідного віку.

Інтенсивність ПОЛ визначали за вмістом у плазмі крові та еритроцитах продуктів ліпопероксидації — дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА) [4]. В еритроцитах усіх хворих визначали активність АО-ферментів: супероксиддисмутази (СД) [5], каталази [2] та глутатіонпероксидази (ГП) [6]. У сироватці крові оцінювали активність церулоплазміну (ЦП) [7] та вміст АО-вітамінів: А, С, Е [8]. Дослідження проводили при надходженні хворих до стаціонару, перед початком курсу ПТ та після його завершення.

Статистично опрацьовували дані за допомогою пакета програм Statistica.

Як показали обстеження, при надходженні до стаціонару в більшості хворих на РГЗ стан ПОЛ відповідав межах нормальних значень (табл. 1), і лише вміст МДА в еритроцитах був підвищеним у середньому на 23 % (медіана дорівнювала 12,6 мкмоль/л при значеннях донорської групи 10,3 мкмоль/л,  $p < 0,05$ ).

Первинний стан АО-захисту у цих хворих свідчив про надмірну напругу в окремих ланках АО-систем (див. табл. 1). Активність СД утримувалася на нормальному рівні, а активність каталази, як і загальна тенденція активності ГП, майже у половини хворих на РГЗ була знижена. На відміну від цього, в усіх хворих визначався високий рівень активності ЦП (273 умов. од. проти 182 у нормі). Рівень жиророзчинних вітамінів А і Е відповідав показникам донорів, а водорозчинного вітаміну С характеризувався зниженням показників.

Вихідний стан хворих на РЛ, навпаки, характеризувався підсиленням інтенсивності перекисних процесів, на що вказував високий рівень продуктів ліпопероксидації (ДК і МДА) у плазмі крові та еритроцитах більшості обстежених хворих цієї групи (див. табл. 1).

Показники активності ключових АО-ферментів у хворих на РЛ у цей період, як і у хворих на РГЗ, мали різноспрямовані тенденції: активність СД у більшості хворих на РЛ відповідала рівню норми, а активність ГП і каталази була знижена (див. табл. 1). У хворих

на РЛ при надходженні до стаціонару відзначали підвищення активності ЦП у 2–2,5 разу. Вітамінна ланка АО-захисту характеризувалася нормальними показниками.

Перед початком курсу ПТ у хворих на РГЗ визначалося посилення ліпопероксидації, про що свідчило підвищення на 12–18 % вмісту перекисних продуктів (ДК і МДА) у плазмі крові та еритроцитах порівняно з вихідним станом (табл. 2). На цьому етапі обстеження у хворих на РГЗ визначалося пригнічення всіх ланок АО-захисту. Показники СД і каталази знижувалися відносно вихідного рівня, а активність ГП у всіх хворих була вірогідно нижча за початкову та показники донорів. Активність ЦП також знижувалася на 30 % порівняно з початковим періодом. Паралельно з цим у плазмі крові хворих визначалися найнижчі за всі терміни дослідження концентрації вітамінів А, С і Е у сироватці крові (див. табл. 2).

Дія на організм хворих високих доз іонізуючої радіації викликала посилення вільнорадикальних процесів, на що вказувало після завершення ПТ надмірне накопичення перекисних продуктів як в еритроцитах (ДК на 32 % і МДА на 15 % порівняно з вихідним рівнем), так і у плазмі крові, де їх вміст на 18–20 % перевищував вихідний рівень.

Після закінчення курсу ПТ посилювалася певна частина АО-захисту. Активність СД та ЦП нормалізувалася, а інших ферментів АО-захисту — каталази й ГП — залишалася пригніченою і перебувала нижче межі нормальних значень (див. табл. 2).

Вміст АО-вітамінів хоч і збільшувався порівняно з попереднім періодом, але у більшості хворих цієї групи рівні вітамінів С і Е були у 1,5 разу нижчими за вихідні й не досягали показників донорської групи.

У хворих на РЛ перед початком курсу ПТ не спостерігалось істотних змін інтенсивності ПОЛ і стану АО-систем порівняно з попереднім обстеженням (табл. 3).

Після завершення курсу ПТ у плазмі крові хворих на РЛ рівень первинних продуктів ліпопероксидації (ДК) відповідав нормі, а вторинних перекисних дериватів (МДА) ще більше підвищувався і перевищував донорський рівень на 38 % ( $p < 0,01$ ). Рівень пероксидації в еритроцитах у цей період був знижений як порівняно з показниками донорів, так і відносно вихідного рівня (див. табл. 3).

На відміну від хворих на РГЗ, у цій групі не визначалося ознак посилення АО-захисту після проведення ПТ. Хоча у хворих на РЛ показники ПОЛ у

Таблиця 1

Стан ПОЛ та АО-систем у хворих на РГЗ і РЛ

Показник		Група		
біохемічний	статистичний	донори (n = 20)	хворі на РГЗ (n = 73)	хворі на РЛ (n = 52)
ДКпл, ммоль/л	x (SD)	3,55 (0,78)	3,24 (0,93)	3,95 (1,63)
	Me	3,25	3,39	3,84
ДКе, ммоль/л	x (SD)	5,41 (1,13)	5,08 (1,42)	6,88 (2,03) *
	Me	5,27	5,00	6,96
МДАпл, мкмоль/л	x (SD)	4,65 (1,40)	4,15 (1,81)	6,57 (2,17) *
	Me	4,60	4,00	6,25
МДАе, мкмоль/л	x (SD)	10,3 (3,02)	12,5 (3,32)*	13,21 (2,60) *
	Me	9,75	12,7	13,52
СДе, умов. од.	x (SD)	4,20(1,24)	4,42 (1,58)	4,38 (1,63)
	Me	4,15	4,30	4,26
Каталазае, умов. од.	x (SD)	3,25 (0,61)	2,94 (1,06)	2,86 (0,85)
	Me	3,00	2,75	2,70
ГПе, умов. од.	x (SD)	6,83 (2,26)	5,48 (1,42) *	5,34 (1,24) *
	Me	7,02	5,00	5,45
ЦП пл, умов. од.	x (SD)	182 (38,0)	273 (24,5) *	396 (45,3) *
	Me	185	275	376
Віт. С, ммоль/л	x (SD)	63,2 (6,27)	46,3 (4,92) *	59,6 (3,07)
	Me	65,0	49,5	59,0
Віт. Е, ммоль/л	x (SD)	32,3 (1,59)	30,3 (2,67)	34,4 (2,68)
	Me	37,0	31,0	31,5
Віт. А, мкмоль/л	x (SD)	5,91 (1,18)	5,45 (1,15)	6,07 (0,64)
	Me	5,5	5,53	6,10

Примітка. Тут і далі: x — середня; SD — стандартна девіація; Me — медіана; \* — вірогідно відносно групи донорів.

Стан ПОЛ та АО-систем у хворих на РГЗ

Показник		Група		
біохемічний	статистичний	донори (n = 20)	перед ПТ (n = 73)	після ПТ (n = 73)
ДКпл, ммоль/л	x (SD)	3,55 (0,78)	3,97 (1,65)	2,90(0,87)
	Me	3,25	4,06	2,80
ДКе, ммоль/л	x (SD)	5,41 (1,13)	6,22 (1,96) *	5,68 (1,74)
	Me	5,27	6,50	5,40
МДАпл, мкмоль/л	x (SD)	4,65 (1,40)	5,48 (1,87)	4,96 (1,31)
	Me	4,60	5,60	4,70
МДАе, мкмоль/л	x (SD)	10,3 (3,02)	12,8 (4,45) *	11,5 (2,70)
	Me	9,75	12,2	11,6
СДе, умов. од.	x (SD)	4,20(1,24)	3,81 (1,61)	4,26 (1,40)
	Me	4,15	3,70	4,30
Каталазае, умов. од.	x (SD)	3,25 (0,61)	2,78 (0,45)	2,25 (0,56) *
	Me	3,00	2,85	2,17
ГПе, умов. од.	x (SD)	6,83 (2,26)	3,36 (0,80) *	5,28 (0,94)
	Me	7,02	3,20	5,38
ЦП пл, умов. од.	x (SD)	182 (38,0)	193 (15,7)	152 (26,5)
	Me	185	175	153
Віт. С, ммоль/л	x (SD)	63,2 (6,27)	21,6 (2,87) *	39,3 (3,46) *
	Me	65,0	22,8	30,8
Віт. Е, ммоль/л	x (SD)	32,3 (1,59)	18,3 (1,48) *	22,4 (2,58) *
	Me	37,0	19,8	21,3
Віт. А, мкмоль/л	x (SD)	5,91 (1,18)	3,45 (0,81) *	4,27 (0,65) *
	Me	5,5	3,65	4,40

клітинах організму (еритроцитах) зменшувались, але у цей період падала й активність АО-ферментів, особливо каталази і ГП (на 32 та 45 % відповідно) порівняно з вихідним рівнем і показниками донорської групи. Активність ЦП також істотно знижувалася й після завершення ПТ відповідала межах норми (див. табл. 3).

Вміст АО вітамінів у сироватці крові хворих на РЛ зменшувався відносно початкового етапу ПТ і був вірогідно нижчим за показники у донорів.

Таким чином, отримані результати виявили певні відмінності в інтенсивності ліпопероксидації та активності АО-систем у хворих з різною локалізацією онкопроцесу. Вихідний стан ПОЛ у хворих на РГЗ практично не відрізнявся від показників донорів, тоді як у хворих на РЛ перекисні процеси вірогідно посилювалися.

Характер зрушень у захисних АО-системах був подібним в обох групах онкохворих: нормальний рівень функціональної активності СД у більшості пацієнтів поєднувався зі зниженою активністю каталази і ГП та істотним підвищенням активності ЦП. Такі дані вказують на посилення напруги у ферментних системах АО-захисту, коли недостатня активність ферментів, які знешкоджують перекиси (каталаза і ГП), компенсувалась активізацією фермент-

ної ланки, що відповідає за боротьбу з активними формами кисню (СД і ЦП). Вітамінна ланка АО-захисту в онкохворих обох локалізацій характеризувалася, здебільшого, нормальними показниками, хоч у пацієнтів із РЛ рівень АО вітамінів у плазмі крові був біля нижньої межі норми.

Слід зазначити, що зляксісне переродження тієї чи іншої тканини, а також зростання пухлини, яка вже утворилася в організмі, її розпад та метастазування характеризуються певною динамікою активності вільнорадикальних реакцій. Оскільки організм пухлиноносія перебуває в стані хронічного стресу, сучасна наука виділяє три стадії змін балансу між про- і антиоксидантними системами як етапи адаптації організму до стресу:

а) первинна реакція на формування пухлини — зниження інтенсивності ПОЛ на фоні нормальних значень АО-захисту;

б) формування довготермінової адаптації — максимальне напруження активності АО-систем та підвищення інтенсивності ПОЛ;

в) стадія виснаження — зниження активності АО-систем і низька інтенсивність ПОЛ (ребаунд-ефект).

Порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу є важливим показником не тільки фізіоло-

Стан ПОЛ та АО-систем у хворих на РЛ

Показник		Група		
біохемічний	статистичний	донори (n = 20)	перед ПТ (n = 52)	після ПТ (n = 52)
ДКпл, ммоль/л	x (SD)	3,55 (0,78)	3,80(1,58)	3,25 (0,78)
	Me	3,25	3,70	3,14
ДКе, ммоль/л	x (SD)	5,41 (1,13)	6,62 (1,74) *	4,88 (1,03)*
	Me	5,27	6,40	4,64
МДАпл, мкмоль/л	x (SD)	4,65 (1,40)	5,96 (1,84) *	6,57 (2,41)
	Me	4,60	5,70	6,25
МДАе, мкмоль/л	x (SD)	10,3 (3,02)	12,8 (3,72) *	9,21 (2,60)
	Me	9,75	11,6	9,50
СДе, умов. од.	x (SD)	4,20(1,24)	4,26 (1,40)	3,47 (1,33)
	Me	4,15	4,30	3,68
Каталазае, умов. од.	x (SD)	3,25 (0,61)	2,45 (0,66) *	2,21 (0,55)
	Me	3,00	2,47	2,40
ГПе, умов. од.	x (SD)	6,83 (2,26)	5,28 (0,96) *	3,76 (1,24) *
	Me	7,02	5,38	3,45
ЦП пл, умов. од.	x (SD)	182 (38,0)	352 (26,5) *	203 (29,3)
	Me	185	356	201
Віт. С, ммоль/л	x (SD)	63,2 (6,27)	52,8 (2,46) *	39,6 (3,07) *
	Me	65,0	30,8	39,0
Віт. Е, ммоль/л	x (SD)	32,3 (1,59)	30,6 (2,38) *	24,4 (2,68) *
	Me	37,0	29,3	26,5
Віт. А, мкмоль/л	x (SD)	5,91 (1,18)	5,27 (1,25) *	4,07 (0,64) *
	Me	5,5	5,52	4,10

гічної стійкості організму до дії несприятливих чинників, у тому числі й іонізуючої радіації, а й підставою для оцінки ефективності протипухлинного лікування. Посилення експлуатації стрес-лімітуючих АО-систем під час проведення ПТ через необхідність стримування зашвидкої активації ПОЛ та постійного блокування каскадів вільнорадикальних реакцій призводило до виснаження АО-потенціалу організму.

Неспецифічна реакція останнього на дію радіації — підвищення вмісту дериватів ПОЛ у плазмі крові та еритроцитах — притаманна тільки хворим на РГЗ, напевне тому, що ПТ проводили цим хворим після радикальної хірургічної операції вилучення онкоосередку і радіаційної дії зазнавали здебільшого непухлинні клітини.

Для хворих на РЛ була характерна інша картина динаміки балансу вільнорадикальних реакцій та активності АО-систем. Оскільки у них основна частина дози опромінення припадала на зону пухлини, терапевтична дія ПТ перевищувала свою згубну післядію, про що свідчило відновлення показників ПОЛ і активності АО-ферментів після завершення ПТ. Підвищення вмісту перекисних продуктів у плазмі крові після проведення курсу ПТ у хворих на РЛ на фоні зниження їх рівнів у еритроцитах було, вочевидь,

пов'язане із порушенням структурної цілісності клітинних мембран, коли підвищена кількість молекул дериватів ліпопероксидації без перешкод виходила в міжклітинну рідину, а звідти — у плазму крові.

Виявлені порушення окиснювального гомеостазу при дії ушкоджувального фактора — курсу ПТ — свідчили про розвиток у онкологічних хворих синдрому пероксидації, який не компенсувався ендогенними АО-системами, і це вказує на необхідність використання під час проведення ПТ супровідної терапії речовинами АО-дії для зниження негативних наслідків опромінення.

Таким чином, первинне обстеження пацієнтів із різною локалізацією новоутвору показало, що у хворих на РГЗ інтенсивність ПОЛ не виходила за межі норми, тоді як у хворих на РЛ спостерігалась активація перекисних процесів. Рівні АО вітамінів у сироватці крові всіх онкологічних хворих відповідали нормальним значенням. Істотне розбалансування в роботі ферментної ланки АО-захисту полягало в стійкій тенденції до зниження активності антиперекисних ферментів — каталази і глутатіонпероксидази на фоні нормальної чи підвищеної активності антирадикальних ферментів — супероксиддисмутази та церулоплазміну, що було характерним як для хворих на РГЗ, так і на РЛ.

Проведення курсу ПТ підсилювало індукцію ліпопероксидації, що викликало напруження у стреслімітуючих АО-системах і призводило до виснаження АО-потенціалу організму. Це зумовлює доцільність застосування при проведенні ПТ препаратів антиоксидантної дії для відновлення АО-захисту організму та зниження негативних наслідків опромінення.

## Література

1. Казанова Г.В., Байкова В.Н. // *Вопр. онкол.* — 1997. — Т. 43, № 4. — С. 453–456.
2. Барабой В.А., Орел В.Е., Карнаух И.М. *Перекисное окисление и радиация.* — К.: Наук. думка, 1991. — С. 147–352.
3. Gerber M., Astre C., Sogala C., Scali J. // *J. Nutr.* — 1996. — Vol. 126, № 4, — P. 1201–1207.
4. *Спектрофотометрическое определение продуктов перекисного окисления липидов // Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы) / Под ред. А.И. Карпищенко.* — СПб: Интермедика. — 1997. — С. 48–52.
5. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. // *Вопр. мед. химии.* — 1990. — № 2. — С. 88–91.
6. Матюшин Б.Н., Логинов А.С., Ткачев В.Д. // *Клин. лабор. диагност.* — 1998. — № 4. — С. 16–18.
7. Мжельская Т.И., Завалишин И.А. // *Лаб. дело.* — 1989. — № 11. — С. 12–15.
8. Сурай П.Ф., Ионова И.А. *Биохимические методы контроля метаболизма в органах и тканях птиц и их витаминной обеспеченности: Метод. рекомендации.* — Харьков, 1990. — С. 138.

В.П. Старенький, О.М. Сухіна,  
І.Б. Шустов, Л.В. Забобоніна

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

## **Особенности протонной терапии периферического рака легкого при ускоренном режиме фракционирования**

### **Characteristics of radiation therapy for peripheral lung cancer at accelerated fractionation**

Останніми роками рак легкого (РЛ) стійко випереджає інші онкологічні захворювання [1]. Хірургічні операції визнають основним радикальним способом лікування. Проте у багатьох випадках цей метод виявляється безглуздом з онкологічних позицій або нетолерантним через низькі компенсаторні можливості організму, а найчастіше через супутні хронічні неспецифічні захворювання. В цьому випадку променева терапія (ПТ) — другий за ефективністю метод лікування — залишається єдиним шансом для пацієнтів на отримання якого-небудь позитивного клінічного ефекту [2].

Проблеми визначення показань і протипоказань до проведення дистанційної променевої терапії (ДПТ) при РЛ присвячено чимало наукової і навчальної літератури. Зокрема, наявність елементів розпаду в первинній пухлині і внаслідок цього небезпечної легеневої кровотечі, згідно з деякими літературними джерелами, є протипоказанням до проведення ПТ [3].

Оскільки розпад пухлини — характерне ускладнення для периферичного РЛ, частота якого варіює, за різними даними, від 10 до 38 %, хворим із такою клініко-анатомічною формою хвороби [4] традиційно відмовляють у проведенні ДПТ або обмежують обсяг лікування до паліативного. З нашого погляду, ґрунтуючись на даних літератури [5, 6], а також власних спостереженнях, можливе проведення ПТ периферичного РЛ, зокрема і з розпадом, не лише за методикою класичного фракціонування, але й прискореного.

У роботі представлені результати лікування 46 хворих на периферичний РЛ, яким проводилася ПТ різними режимами фракціонування з 1996 по 2003 рік.

Метою дослідження стало вивчення ефективності прискореного режиму опромінювання периферичного РЛ, зокрема з елементами розпаду.

У першій групі — 21 пацієнт віком 42–56 років (медіана 52 р.), клініко-рентгенологічно і за даними КТ-дослідження був установлений периферичний РЛ II стадії (10 пацієнтів); пацієнти IIIA і IIIB стадії (11 хворих) отримували ПТ за методикою прискореного опромінювання (ПО). Основною причиною відмови в оперативному лікуванні були незадовільні результати проб функцій зовнішнього дихання, а також значна місцева поширеність процесу. Порівняльний аналіз проводили з 2 групами хворих. У одній проводилося класичне опромінювання з приводу периферичного РЛ (25 пацієнтів — II–III A стадії, медіана 53 р.), а в другій — ПО з приводу центрального раку (31 пацієнт II–III стадії віком 55–60 р., медіана 58 р., склали відповідно 2 і 3 групи).

Для виключення впливу на показники статевого чинника, які вивчаються, в дослідження були включені лише чоловіки. У частини хворих (33,7 %) в анамнезі відзначалося періодичне кровохаркання.

Розміри пухлини у разі периферичного РЛ як правило не перевищували 5 см в діаметрі. Найчастіше зустрічалися пухлини від 3,5 до 4,5 см в діаметрі, відповідно в 1-й групі 66,6 %, у 2-й — 72 %.

Серед фаз розпаду до лікування частіше спостерігали дрібнофокусні — 43 і 52 %, відповідно в 1-й і 2-й групах. Рентгенологічних ознак розпаду (1-ша і 2-га група) не спостерігалося у 43,5 % хворих так само, як і кавернозних форм.

Діагноз РЛ був морфологічно підтверджений у всіх хворих шляхом дослідження матеріалу, взятого в більшості випадків при трансторакальній та трансbronхіальній пункційній біопсії, або іншими методами і відповідав: плоскоклітинному раку — 64,9 %, аденокарциномі — 35,1 %.

Хворим усіх груп вдалося повністю виконати програму ДПТ. Об'єм, що підлягав опромінюванню при центральному РЛ (3-тя група), включав: патологічний осередок, прикореневі, паратрахеальні, трахеобронхіальні лімфовузли на боці ураження, а також групу біфуркаційних лімфовузлів. При периферичній

формі РЛ додатково в об'єм опромінювання включали доріжку кореня легені (1-ша і 2-га групи). Традиційне лікування проводилося за розщепленою методикою (2-га група): перший етап — патологічний осередок із зони регіонарного метастазування 2 Гр × 5 фракцій на тиждень (сумарно 40–45 Гр); через 10–14 днів другий етап — опромінювання тільки патологічного осередку тим же фракціонуванням до СОД 60–65 Гр. В 2 етапи проводилося ПО (1-ша і 3-тя групи): 1-й етап — патологічний осередок і зони регіонарного метастазування 1,6 + 1,6 Гр в день (інтервал між фракціями 6 годин — 10 сеансів за 2 тижні, СОД 32 Гр, що ізоєфективно ≈ 40 Гр); 2-й етап — через 2 тижні, опромінювання класичним фракціонуванням тільки патологічного осередку до СОД 60–65 Гр.

В результаті проведеної ПТ у переважній більшості хворих (близько 70 %) було відзначено суб'єктивне поліпшення: зниження температури до субфебрильних цифр або її нормалізація, зменшення об'єму або припинення виділення слизово-гнійної мокротини. Безпосередні результати лікування, зокрема й регресію первинного осередку, оцінювали на підставі рентгенологічної картини, а також КТ-дослідження в терміни від 1,5 до 2 місяців після закінчення лікування.

Як свідчать дані табл. 1, безпосередні результати лікування вірогідно були вищі в 1-й і 3-й групах, де використовували ПО, порівняно з 2-ю групою (81 та

77 % проти 52 % відповідно,  $p < 0,05$ ). Для контролю за динамікою розпаду у хворих із периферичним РЛ (11 (52,3 %) хворих — 1-ша група і 15 (60 %) — 2-га) в процесі лікування додатково проводили три рентгенологічні дослідження в такі терміни: після 1-го етапу, 2-го етапу і через 2 тижні після завершення лікування. Результати дослідження показали, що організація розпаду, як правило, проходить через такі фази: дрібнофокусну, великофокусну, утворення порожнини та її подальша регресія. Це узгоджується з даними інших авторів [7]. Встановлено, що після закінчення 1-го етапу лікування початкові фази розпаду (дрібнофокусна і великофокусна) були відзначені у 6 (55 %) пацієнтів в 1-й групі, в 2-й групі — у 2 (13 %). Через 2 тижні після закінчення лікування тільки у 2 хворих 1-ї групи з 11 виявлялися ці фази розпаду, тоді як у 2-й групі — у більшості пацієнтів — 10 (67 %) хворих.

Таким чином, при проведенні ПТ за методикою ПО у хворих із периферичним РЛ явища розпаду приблизно на 1,5–2 тижні випереджають такі при класичному фракціонуванні. Прискорення фаз розпаду неминуче підвищує ризик таких грізних ускладнень, як кровохаркання і легенева кровотеча. Це знайшло підтвердження при аналізі променевих ускладнень (табл. 2). Так, у 1-й групі з 11 пацієнтів із розпадом пухлини у 7 спостерігалось кровохаркання ще в процесі лікування, причому в 6 (29 %) досить сильне. У 2-й групі (15 хворих із розпадом) кро-

Таблиця 1

Безпосередні результати променевої терапії

Група	Кількість хворих	Регресія осередку		Кількість хворих із розпадом	Кількість хворих із початковими фазами розпаду на різних етапах ПТ		
		повна	часткова		після 1-го етапу	після 2-го етапу	через 2 тижні після ПТ
1	21	4 (19 %)	13 (62 %)	11 (52,3 %)	6 (55 %)	3 (27 %)	2 (18 %)
		81 %					
2	25	3 (12 %)	10 (40 %)	15 (60 %)	2 (13 %)**	3 (20 %)	10 (67 %)**
		52 %*					
3	31	6 (19 %)	18 (58 %)	—	—	—	—
		77 %					

Примітки. \* — вірогідно відносно 1-ї і 2-ї групи; \*\* — тільки 1-ї групи.

Таблиця 2

Променеві реакції й ускладнення у хворих на РЛ у процесі лікування

Променеві реакції та ускладнення	Група		
	1 (n = 21)	2 (n = 25)	3 (n = 31)
Загальнопроменева реакція (помірно виражена)	15 (71 %)	17 (68 %)	19 (61 %)
Реакція системи крові (помірно виражена)	9 (43 %)	9 (36 %)	13 (42 %)
Місцева реакція:			
1. Пульмоніт з тяжким перебігом	11 (52 %)	5 (20 %)**	15 (48,4 %)
2. Сильне кровохаркання	6 (29 %)	2 (8 %) *	—
Частота перерв у лікуванні понад 7 днів	8 (38 %)	1 (4 %) *	4 (13 %)*

Примітка. \* — вірогідно відносно 1-ї групи, \*\* — 1-ї і 3-ї групи.

вохаркання відзначали лише у 2 пацієнтів (8 %). Слід зауважити, що при адекватній і своєчасній гемостатичній терапії ці явища досить легко купірувалися.

Проте передусім це ускладнення стало причиною збільшення частоти перерв у лікуванні (понад 7 днів) в 1-й групі, порівняно з 2-ю і 3-ю (30 % проти 15 і 16 % відповідно). Серед інших місцевих променевих реакцій привертало увагу підвищення кількості пульмонітів із важким перебігом у 1-й і 3-й групі, в порівнянні з 2-ю (52 та 48,4 % проти 20 %, відповідно 1, 3 і 2-га групи), що узгоджується з нашими роботами, які свідчать про збільшення інтенсивності променевих реакцій при використанні жорсткіших режимів опромінювання [8]. Вірогідних відмінностей в характеристиці як загальних променевих реакцій, так і реакцій з боку системи крові не виявлено. При аналізі віддалених результатів встановлено вірогідну перевагу ПО при IIIA стадії, коли виживаність протягом року складала в 1-й і 3-й групах 61 і 57 % проти 25 % у 2-й групі.

Таким чином, проведення ПО периферичного РЛ дозволяє поліпшити безпосередні і віддалені результати (IIIA стадії) радіотерапії. При цьому достовірно не збільшується кількість хворих, у яких регресія первинного осередку проходить через фази розпаду (11 хворих 1-ї і 15 — 2-ї групи), однак прискорює перебіг таких в порівнянні з класичним лікуванням на 1,5–2 тижні. Основною причиною збільшення частоти перерв у лікуванні (понад 7 днів) при ПО периферичного РЛ є надмірне кровохаркання, яке вимагає своєчасної і адекватної гемостатичної терапії разом із стандартним супровідним лікуванням при проведенні інтенсивних режимів опромінювання.

Отже, променева терапія периферичного РЛ методом прискореного фракціонування дає можливість поліпшити безпосередні й найближчі результати в порівнянні з класичним.

Проведення ПТ периферичного РЛ методом ПО не збільшує відсоток випадків, при яких регресія первинного осередку проходить через фази розпаду. Проте цей процес випереджає такий при класичному фракціонуванні на 1,5–2 тижні.

Частіть і вираженість класичних місцевих променевих реакцій (езофагіт і пульмоніт) та загальних при ПО як периферичного, так і центрального РЛ, не відрізняються. Основною причиною збільшення частоти перерв у лікуванні (понад 7 днів) при ПО периферичного РЛ є надмірне кровохаркання, яке вимагає своєчасної і адекватної гемостатичної терапії.

## Література

1. Бюлетень Національного канцер-реєстру України №5 / Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Є.Л. та ін. — К., 2004. — С. 94.
2. Новое в терапии рака легкого / Под ред. Н.И. Переводчиковой. — М., 2003. — С. 184.
3. Трахтенберг А.Х. Рак легкого. — М., 1987. — С. 302.
4. Зырянов Б.Н., Величко С.А., Макаркин Н.А. и др. Рак легкого. — Томск, 1997. — С. 343.
5. Саркисян Ю.Х., Харченко В.П., Ильин В.И., Вирвичу-те Д.В. Лучевая терапия периферического рака лег-

кого с распадом // Тез. докл. науч. конф. «Онкология и радиология – 90». — Алма-Ата, 1990.

6. Dobbs J., Barrett A., Ash D. Practical radioterapy planning. — London, 1990. — P. 394.
7. Розенштраух А.С., Рыбакова Н.И., Виннер М.Г. Рентгендиагностика заболеваний органов дыхания. — М.: Медицина, 1978. — С. 525.
8. Старенький В.П., Мороз В.А., Сухіна О.М. та ін. Аналіз променевих ускладнень при опромінюванні прискореним фракціонуванням з приводу раку легень в умовах комплексної антиоксидантної терапії // Зб. наук. праць КМАПО ім. П.Л. Шупика (13–15 червня 2002 р., м. Чернігів). — С. 208–215.

В.І. Старіков, Г.В. Трунов,  
К.Ю. Майборода, А.С. Ходак

Харківський державний медичний університет,  
Харківський обласний клінічний онкологічний  
диспансер

## Епідеміологія раку легень в Харківській області

### Epidemiology of lung cancer in Kharkiv region

Однією з найактуальніших у клінічній онкології на сьогодні є проблема діагностики та лікування раку легень (РЛ). Із захворювання, що казуїстично рідко зустрічалось на початку ХХ століття, до початку нинішнього РЛ перетворився на найпоширенішу пухлину людини. У зв'язку з цим РЛ давно вийшов за межі клінічної онкології й став соціальною проблемою.

На думку деяких авторів, РЛ — це збірне поняття, тому що об'єднує різні за гістогенезом і клінікою захворювання.

Багатоманітність клінічних форм РЛ, високий ступінь злоякісних та наявність атипичних варіантів перебігу захворювання призводять до пізньої діагностики та незадовільних результатів лікування.

У даній роботі ми намагалися виявити основні закономірності поширення РЛ у Харківській області та представити результати лікування, отримані в Харківському обласному клінічному онкологічному диспансері (ХОКОД) протягом останніх 11 років.

З 1994 по 2004 рр. у Харківській області захворюло на РЛ 12250 людей, в середньому близько 1113,6 на рік (рис. 1).

З наведених даних випливає, що захворюваність на РЛ протягом останніх років залишається стабільною і кількість виявлених хворих становить 1000 — 1100 чоловік на рік, що складає 40–44 особи на 100 тисяч населення. Цей показник відповідає середній захворюваності в Україні (43,5 на 100 тис. населення в 2000 р.). У чоловіків рівень захворюваності значно вищий, ніж у жінок. Співвідношення чоловіків і жінок серед тих, хто захворів, залишається стабільним впродовж останніх 11 років й складає 5:1. Це можна пояснити частішою захворюваністю чоловіків на туберкульоз, грип, пневмонію, бронхіт, частішими аномаліями у них розвитку бронхіально-го дерева. Наслідки цих захворювань (рубці, осеред-

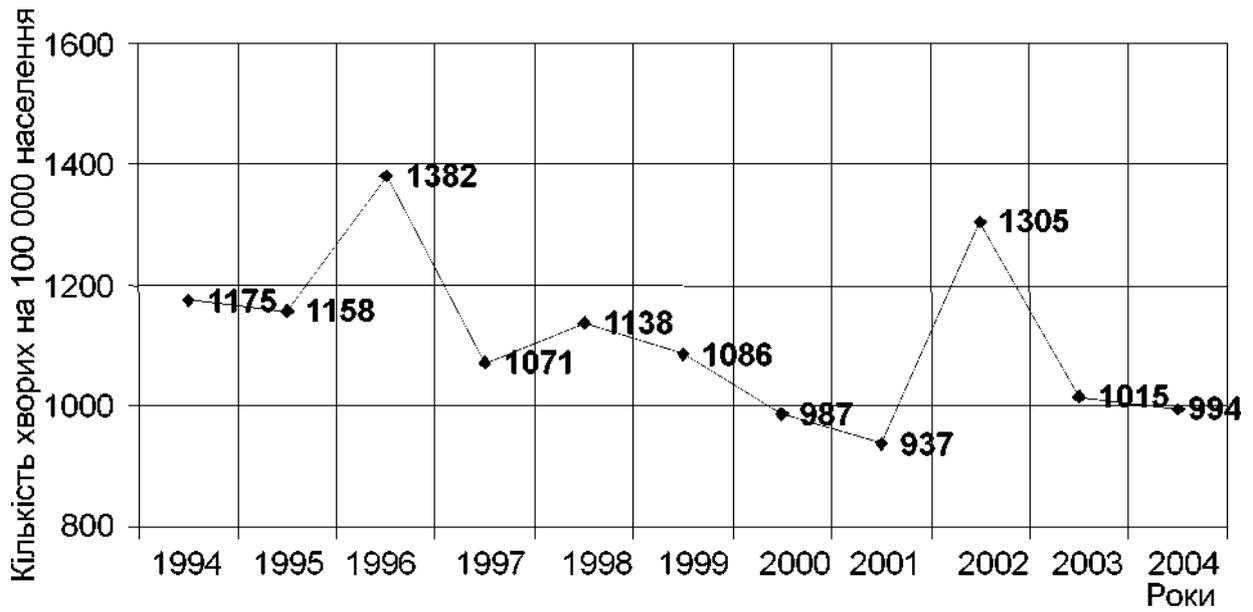


Рис. 1. Абсолютна кількість хворих на рак легені в Харківській області по роках

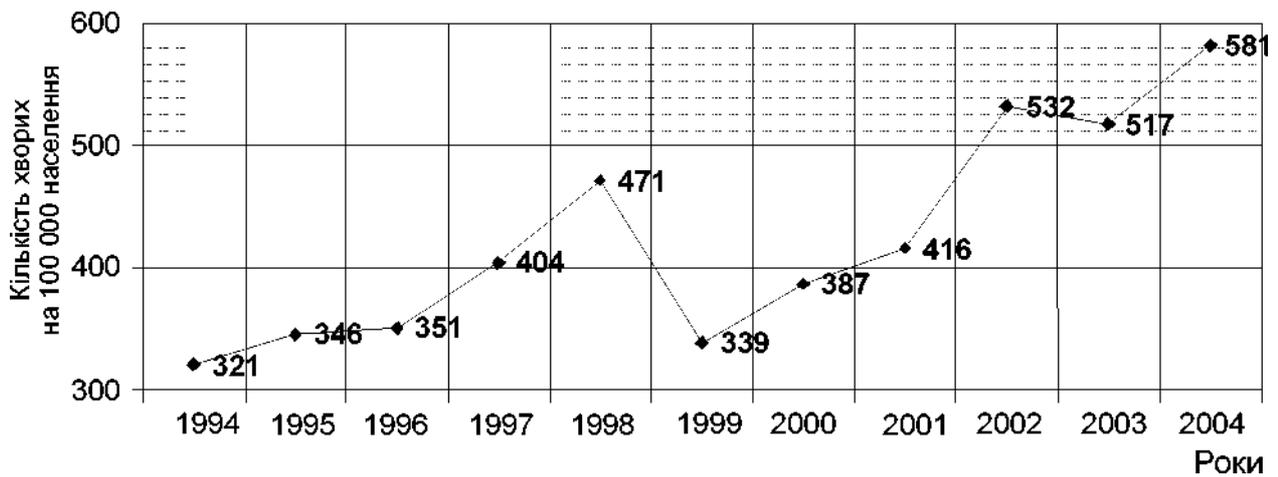


Рис. 2. Розподіл хворих, госпіталізованих до стаціонару, по роках

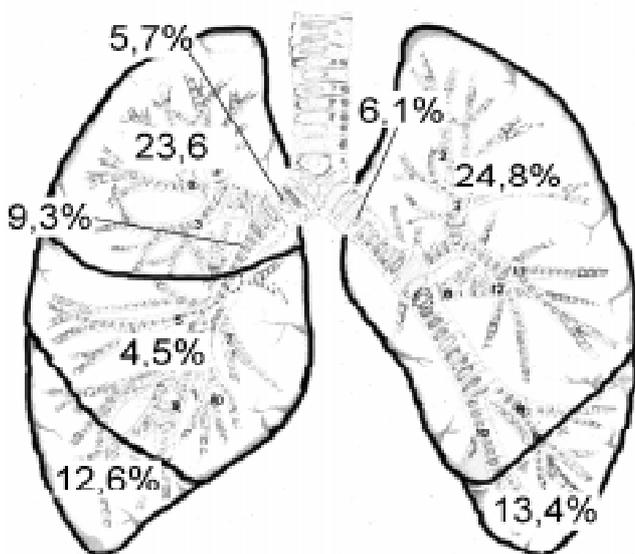


Рис. 3. Розподіл госпіталізованих хворих за локалізацією РЛ

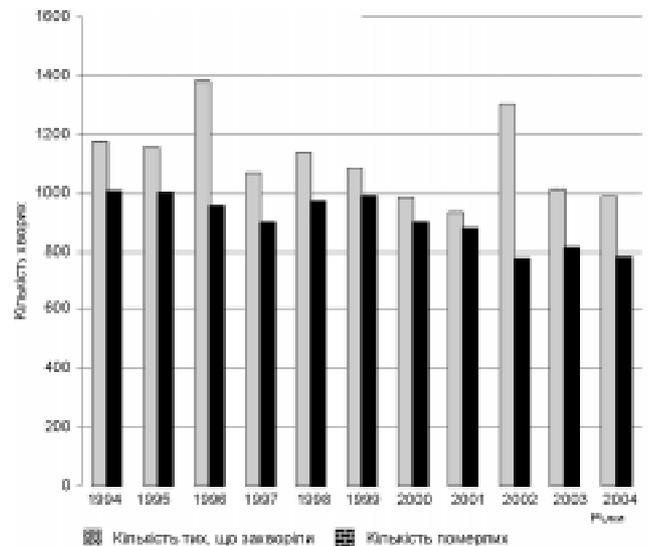


Рис. 4. Кореляція між захворюваністю і смертністю в абсолютних значеннях

ки пневмосклерозу, метаплазія епітелію бронхів) створюють сприятливі умови для розвитку раку. Та найбільш імовірною причиною підвищеної захворюваності на РЛ чоловіків ми вважаємо тютюнопаління. Втім останнім часом значно зросла кількість жінок, що палять, внаслідок чого необхідно очікувати приросту хворих з їх числа.

Значна частина пацієнтів виявляється в задавненій стадії раку й часто потребує тільки симптоматичного лікування — показник уперше виявлених хворих на РЛ ІV стадії у різні роки складав від 22,1 до 46,1 %, у середньому — 34,2 %.

Ефективність профілактичної роботи та організації онкологічної служби відбиває показник виявлення злоякісних пухлин при профілактичних оглядах, який у різні роки становив від 14,6 до 31,4 %, а в середньому — 20,8 %. Подібний розкид значень тісно пов'язаний з економічним і соціальним становищем у країні і був значно нижчим у роки перехідного періоду.

У ХОКОД на обстеженні й лікуванні з приводу РЛ за останні 11 років перебувало 4665 хворих, в середньому — 424,1 на рік. Тобто тільки 38,1 % усіх, хто захворіли, обстежені в спеціалізованому відділенні. Решта 61,9 % або не зверталися по медичну допомогу, або не піддавалися спеціальному лікуванню. Це зумовлюється високою задавненістю РЛ, а також низькою санітарною культурою населення, що проявлялося відмовою від госпіталізації. Розподіл госпіталізованих хворих по роках представлено на рис. 2.

Найчастіше пухлина легені локалізується у верхніх частках, однаково часто праворуч і ліворуч. Розподіл хворих за локалізацією РЛ представлено на рис. 3.

Вік госпіталізованих становив 19–82 роки, в середньому — 54,6 року. Оскільки онкологічний диспансер є обласною установою, до нього госпіталізували приблизно однакову кількість хворих із міста та області (в середньому 48,2 % з області і 51,8 % з міста).

Серед госпіталізованих переважали пацієнти з центральною формою раку (86,5 %), периферична форма виявлена у 13,5 % хворих.

За розглядуваний період значно збільшилася кількість осіб, які отримали спеціальне лікування. Якщо в 1994 році цей показник складав 295 чоловік на рік, то в 2004 році — 485. Такий приріст пов'язаний зі збільшенням кількості не тільки оперованих пацієнтів, але й тих, що одержали хемопроменеве лікування за радикальною програмою.

Багато хворих проходили обстеження не в онкологічних установах і тому часто випадали з поля зору онкологів, їм не проводилось спеціальне лікування.

У наші дні серед усіх видів злоякісних пухлин РЛ є провідною причиною смерті осіб чоловічої статі в понад в 35 країнах світу. Разом з тим подекуди (США, Англія, Фінляндія) відбувається поступова стабілізація й навіть зниження захворюваності і смертності від РЛ, особливо в більш молодих вікових групах. Це здебільшого є результатом реалізації

державних програм, спрямованих на боротьбу з палінням, і поліпшення екологічних умов. Подібні тенденції простежуються й у нашій країні. За останні роки відзначено стабілізацію захворюваності, а також незначне зниження смертності. Ці закономірності представлено на рис. 4.

Проведені дослідження свідчать про низький відсоток хворих, що одержують спеціальне лікування з приводу РЛ. Необхідно розширити показання до проведення променевої та хемотерапії, а також оперативного лікування. Резервами підвищення операбельності є рання діагностика і підвищення санітарної культури населення. Цьому сприятиме обстеження й лікування хворих на РЛ у спеціалізованих онкологічних установах.

Таким чином, онкоепідемологічна ситуація щодо РЛ у Харківській області залишається стабільною впродовж останніх 11 років і за низкою показників має тенденцію до поліпшення. В цілому наведені дані відповідають середньореспубліканським і відбивають загальну ситуацію щодо РЛ у країні. Подальший моніторинг епідеміології РЛ дозволить поліпшити планування охорони здоров'я, що закономірно приведе до кращого забезпечення хворих хемопрепаратами, діагностичною та лікувальною апаратурою.

В.В. Степула, Н.В. Тюєва, С.С. Степанов,  
Л.П. Антонова, В.Т. Стоян

*Одеський державний медичний університет,  
Одеський обласний онкологічний диспансер*

### **Результати застосування хронокорекції хемопроменевого лікування у хворих з місцево- поширеним раком шийки матки**

### **The results of the use of chronocorrection of chemoradiation therapy in local cervical cancer**

Рак шийки матки (РШМ) посідає третє місце за частотою виникнення злоякісних пухлин у жінок, при цьому п'ятирічне виживання у хворих з II–III стадіями захворювання не перевищує 50 %. Провідним методом лікування місцевопоширених форм (МП) РШМ є променева терапія (ПТ), але у кожній третій пацієнтки спостерігається низька радіочутливість пухлини, що призводить до незадовільних результатів лікування [1]. З метою підвищення ефективності впливу використовується хемопроменева терапія (ХПТ) у різних модифікаціях [2, 3], при цьому в деяких випадках спостерігається посилення місцевих і загальнотоксичних реакцій, хоча дані різних авторів досить розбіжні. Таким чином, питання про оптимальне поєднання променевої та хемотерапії на сьогодні залишається відкритим.

Метою роботи є підвищення ефективності та зниження токсичності лікування хворих із поширеними формами РШМ за рахунок хронокорекції ХПТ.

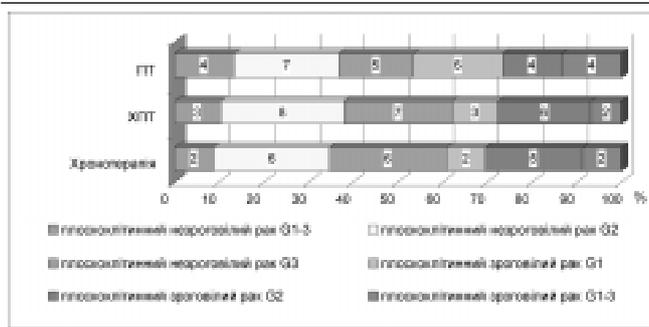


Рис.1. Морфологічна структура пухлин у жінок досліджуваних груп

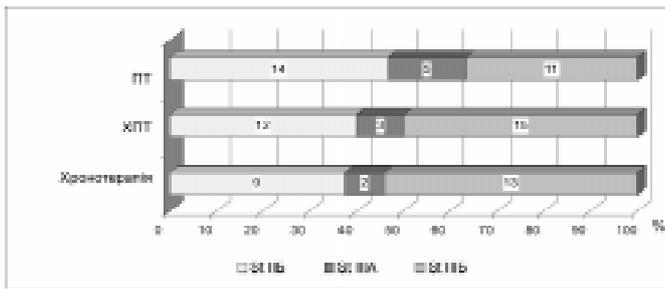


Рис.2. Розповсюдженість пухлинного процесу в досліджуваних групах

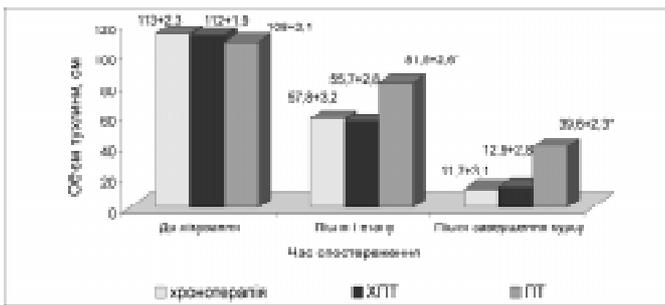


Рис.3. Клінічний ефект у досліджуваних групах протягом лікування

Примітка. \* – різниця вірогідна відносно груп порівняння та основної

Об'єктами клінічного дослідження були 84 хворі на РШМ стадії ІІБ–ІІІ. Основну групу склали 24 пацієнтки, що отримували ХПТ з хронокорекцією. До групи порівняння ввійшли 30 хворих, які отримували лікування за такою ж схемою, але без хронокорекції. Контрольну групу склали 30 пацієнток, що отримували лише ПТ. Середній вік становив  $49,71 \pm 2,60$  р. у пацієнток контрольної групи,  $48,94 \pm 2,32$  р. в основній групі та  $50,29 \pm 2,55$  р. у групі порівняння ( $P_{к. - осн.} > 0,05$ ;  $P_{к. - пор.} > 0,05$ ;  $P_{пор. - осн.} > 0,05$ ). Групи також вірогідно не відрізнялися за індексом маси тіла, наявністю супутньої патології. В дослідженні використані загальноклінічні, лабораторні методи, ультрасонографія, сцинтиграфія, комп'ютерна томографія.

Жінки всіх груп отримували поєднану ПТ: на першому етапі телегамма-терапія (ТГТ), РОД 2 Гр, СОД 30 Гр на т. А, В, на другому етапі — ТГТ з 4 полів або в рухомому режимі до СОД 42–46 Гр в т. В та брахітерапію, РОД 7–8 Гр в т. А, СОД 48–

49 Гр в т. А, 12–12,6 Гр в т. В. Жінки груп порівняння та основної перед кожним сеансом ТГТ отримували 5-фторурацил 250 мг в/в болюсно за 30 хвилин до опромінювання до сумарної дози 5 Гр. При цьому, з урахуванням хронобіологічних даних про дискретну активність кісткового мозку [4], фазоспецифічність та оптимальний час введення антиметаболітів [5] та ПТ [6], в основній групі 5-фторурацил вводили о 6<sup>00</sup>–6<sup>30</sup> год. ранку, а ПТ проводили о 6<sup>30</sup>–7<sup>00</sup> год. У групі порівняння час проведення лікування чітко не визначався і коливався від 9-ї до 14-ї год.

Для оцінки ускладнень використовували класифікацію гострих радіаційних ушкоджень Радіотерапевтичної онкологічної групи спільно з Європейською організацією з дослідження та лікування раку (RTOG/EORC, 1995), доповнену критеріями Кооперативної групи дослідників для більш точної характеристики ранніх токсичних ефектів [7, 8].

При морфологічному дослідженні в 1 (4,2 %) жінки основної групи та 2 (6,7 %) групи порівняння виявлена аденокарцинома цервікального каналу. В усіх інших випадках діагностовано плоскоклітинний РШМ різного ступеня зрілості. За варіантами поширення пухлини групи вірогідно не відрізнялись і розподілилися таким чином: піхвовий — 2 (8,3 %), 3 (10 %) та 4 (13,3 %) випадки в основній, групі порівняння та контрольній відповідно; параметріальний — 6 (25 %), 6 (20 %) та 9 (30 %) спостережень відповідно. Найчастіше зустрічався змішаний варіант росту пухлини, виявлений у 16 (66,7 %) пацієнток основної групи, 21 (70 %) — з групи порівняння та 17 (56,7 %) з групи контролю.

Розподіл пацієнток у групах за морфологічним типом пухлини та стадіями наведено на рис.1 та 2.

До початку лікування об'єми первинної пухлини в групах вірогідно не відрізнялися і складали: у жінок, що підлягали ПТ —  $108,0 \pm 2,1$  см<sup>3</sup>, що надалі отримували ХПТ —  $112,0 \pm 1,9$  см<sup>3</sup>, яким була призначена ХПТ з хронокорекцією —  $113,35 \pm 2,3$  см<sup>3</sup>. Після першого етапу лікування у хворих, що отримували ПТ, об'єм пухлини зменшувався в середньому на 24,5 %, тоді як при проведенні ХПТ вже на першому етапі — на 48,8–50,3 %. Регресія пухлини супроводжувалася позитивним клінічним ефектом: зменшенням кров'яних виділень, болей.

Після завершення повного курсу лікування в групах отримано такий ефект: у контролі (тільки ПТ) повна ремісія (за класифікацією ВООЗ) відзначена в 10 % випадків, часткова — в 70, в 20 % виявлено стабілізацію процесу. Після ХПТ у 56,7–58,3 % зареєстрована повна регресія пухлини, в інших випадках результат розцінено як часткову ремісію. Порівняльна оцінка ефекту проведеного лікування на різних етапах у клінічних групах наведена в рис. 3.

При оцінці ранніх променевих ушкоджень та загальнотоксичних проявів у досліджуваних групах отримані такі результати. У жінок, яким проводились ПТ, наприкінці І етапу ранні променеві реакції з боку нижніх відділів шлунково-кишкового тракту виявлено

у 3 (10 %) випадках (при II–I ступені тяжкості), з боку сечостатевої системи — у 2 (6,7 %) (I ступінь тяжкості). У 4 (13,3 %) жінок спостерігалася лейкопенія I ступеня. На момент завершення курсу ПТ ранні ушкодження та токсичні реакції I–II ступеня тяжкості за критеріями ВООЗ та RTOG/EORC у різних поєднаннях зустрічалися у 7 (23,3 %) пацієнток.

У хворих, що отримували ХПТ, відзначено поча-стішання та посилення місцевих променеви-х реакцій, які траплялися в 6 (20 %) жінок вже після I етапу лікування (в 3 випадках — II ступеня тяжкості), а до завершення курсу — у 7 (23,3 %). Більш вира-женим був також гемодепресивний вплив у вигляді лей-копенії, нейтропенії, анемії I–II ступеня у 8 (26,7 %) випадках після I етапу лікування і в 11 (36,7 %) на момент його завершення. Вказані ускладнення вима-гали призначення додаткової фармакотерапії, а в 6 випадках — перерви в лікуванні.

В основній групі, в якій проводили ХПТ з хроно-корекцією, на першому етапі лікування частота ускладнень вірогідно не відрізнялася від показників контрольної групи. Місцеві променеви реакції зустрі-чалися в 4 випадках, лейкопенія, анемія — також в 4 (16,7 %) спостереженнях, а на момент завершен-ня курсу загальна частота цих ускладнень складала 12,5 % випадків, що було нижчим, ніж у контрольній групі, і вірогідно нижчим, ніж у групі порівняння ( $p_{\text{осн-пор}} < 0,05$ ). Ці прояви в усіх випадках не пере-вищували I ступеня тяжкості, суттєво не порушували стан пацієнток, піддавалися фармакологічній ко-рекції і не потребували перерви в лікуванні.

Таким чином, проведене дослідження показало, що радіомодифікація 5-фторурацилом вірогідно підвищує темпи та ступінь резорбції пухлини під впливом ПТ. Поряд з цим відзначено більш високу частоту та ви-раженість ранніх променеви-х ушкоджень і загально-токсичних проявів, які вимагають серйозної медика-ментозної корекції, а в деяких випадках і додаткової перерви в лікуванні. Хронокорекція ХПТ вірогідно знижує частоту вказаних ускладнень, що сприяє підвищенню ефективності лікування та якості життя пацієнток. Щодо віддалених результатів висновки будуть зроблені при збільшенні тривалості спостере-ження.

## Література

1. Крикунова Л.И. Лучевая терапия рака шейки матки // Практическая онкология. Избранные лекции / Под ред. С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. — СПб: Центр ТОММ, 2004. — С. 669–675.
2. В.В. Шишкіна, В.С. Іванкова, О.С. Бондарук та ін. // Променева діагностика, променева терапія: Зб. наук. пр. АРУ. — К., 2000. — С. 95.
3. Н. Семикоз, Н. Куква, Т. Карпушина и др. // Онко-логия — 2000: Тез. II съезда онкол. стран СНГ. — К., 2000. — № 1058.
4. Бланк М.А. Докл. АН СССР. — 1980. — Т. 22, № 6. — С.18–30.
5. Хронотерапия онкологических заболеваний // Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии / Под ред. А.М. Гранова, В.Л. Винокурова. — СПб.: Фоли-ант, 2002. — С. 316.

6. Бланк М.А., Денисова О.А. Биоритмологические аспекты крупнопольной лучевой терапии // Актуальные вопросы медицинской радиологии. — Челябинск, 1997. — С.83–84.
7. Лучевая терапия в лечении рака. Практическое руководство — ВОЗ: Медицина, 2000. — 338с.
8. Complications of uterine cervix carcinoma treatments: the problem of uniform classification // Radiother. Oncol. — 1999. — N 14. — P. 9–17.

В.В. Степула, Н.В. Марцинковская,  
Л.П. Антонова, О.В. Кузнецова

Одесский областной онкологический диспансер,  
Одесский государственный медицинский  
университет

## Использование бисфосфонатов на фоне химиогормонорадикальной терапии при костных метастазах рака молочной железы

### The use of bisphosphonates against a background of chemohormonoradiation treatment for bone metastases of breast cancer

Кости — наиболее типичное место метастазирования рака молочной железы (РМЖ). По данным госпитальных регистров, 50–70 % онкологических пациентов с метастазами в кости страдают РГЖ.

Большинство больных при метастатическом поражении костей отмечают трудно переносимые боли, ограничение подвижности суставов, патологические переломы, более характерные для остеолитических метастазов. В результате значительно ухудшается качество жизни больных, которые зачастую прикованы на длительное время к постели из-за выраженного болевого синдрома III–IV степени, что требует применения больших доз наркотических анальгетиков. Патологические переломы часто сопровождаются усилением болей, развитием вторичных осложнений (например, параличей) и нередко являются причиной смерти больных. Одновременное развитие экстраскелетных метастазов (легкое, печень) резко ухудшает прогноз и сокращает сроки жизни.

В свете последних достижений химио- и лучевой терапии (ЛТ) метастатическое поражение костей не определяет ранний фатальный исход. Сроки жизни пациентов с метастазами в кости довольно продолжительны — от 24 до 52 мес. Относительно длительная выживаемость больных этой категории делает актуальным проведение эффективного паллиативного лечения с целью улучшения качества жизни, купирования болевого синдрома и укрепления механической прочности кости.

В отечественной и зарубежной онкологической практике в этих целях наиболее часто применяется ЛТ, при которой удается добиться ремиссии болей в среднем на 3–6 мес. Нередко, однако, наступает рецидив болей и возникает необходимость в повторном облучении или в применении наркотических ана-

Распределение больных РГЖ по локализации метастатических поражений костей

Локализация метастазов	Число больных	Частота поражения, %
Поясничный отдел позвоночника, грудной отдел позвоночника, кости таза	8	20
Поясничный отдел позвоночника, кости таза, ребра	6	15
Грудной отдел позвоночника, кости таза	9	22,5
Шейный отдел позвоночника, ребра	3	7,5
Поясничный отдел позвоночника, кости таза	6	15
Череп	4	10
Плечевая кость	2	5
Бедренная кость	2	5
Итого	40	10

гетиков ввиду того, что РГЖ рассматривается как системный процесс.

Наиболее часто поражаются позвоночник (69 %), таз (41 %), бедра (25 %), череп (15 %), верхние конечности (10–15 %). У большинства больных множественные очаги локализуются в разных костях, чем объясняются на первый взгляд «несуразные цифры» процента метастазирования.

Распределение больных по локализации метастатических поражений костей приведено в табл. 1.

В последние годы в онкологии наметился новый подход к лечению костных метастазов на основе использования новых лекарственных средств.

Мы применяли препарат «Памидронат» (аредиа) фирмы NOVARTIS. Введение проводилось 1 раз в неделю в дозе 30 мг, №4. Необходимо вводить препарат в течение 2–3 ч после регидратации, так как быстрое струйное введение может вызвать острую почечную недостаточность. При применении препарата контролировали кальций в крови. По данным литературы, ежемесячная 2-часовая инфузия аредиа (90 мг) или 45 мг (каждые 3 недели) увеличивает продолжительность ремиссии до появления новых костных метастазов и значительно уменьшает боли в костях, особенно при остеолитическом поражении. Памидронат избирательно подавляет активность остеокластов, вызывающую остеолитические поражения, предотвращает миграцию как остеокластов, так и опухолевых клеток.

Этот препарат оказывается длительно действующим ингибитором опосредованной остеокластами резорбции. В комбинации с химиогормонотерапией он замедляет прогрессию костного метастазирования, стабилизирует имеющиеся изменения, способствует развитию в этих областях остеосклероза.

С целью подтверждения эффективности и более широкого использования препарата «Аредиа» нами для сравнения набрано 2 группы больных в возрасте 28–65 лет с множественными метастазами (не менее 2 очагов) РГЖ в кости скелета (табл. 2). Диагноз подтверждался рентгенологически, компьютерной томографией, сканирование костей производи-

лось не всем больным, а как дополнительный метод для исключения множественного поражения костей.

В 1-ю группу вошли 20 больных, которым химиолучевое лечение проводилось на фоне гормонотерапии (тамоксифен, фарестон, маммомит). Пациенты получили 4–6 курсов лечебной ПХТ по схемам САФ, ФАС, АС.

Терапию начинали с введения аредиа, на 8-й день проводили курсы химиотерапии, а в дальнейшем — между курсами — в дозе 30 мг 1 раз в неделю (6 введений) или 90 мг 1 раз в 4 недели (4 введения).

Больным 2-й группы (20 человек) лечение начинали с введения аредиа 90 мг 1 раз в 3–4 недели (4 введения) с последующим курсом ЛТ на очаги поражения. Использовались аппараты дистанционной гамма-терапии АГАТ-Р, АГАТ-Р1 и режимы статического и ротационного облучения после топометрической подготовки и дозиметрического планирования на компьютерной системе «тонкий луч». В лечении применяли различные режимы фракционирования дозы: стандартные, средние, крупные, мультифракционирование СОД 30 Гр. Облучение метастатического поражения костей проводилось в состоянии гипоксии (под жгутом).

Таблица 2

Распределение по возрасту больных РГЖ с метастатическим поражением костей

Возраст, лет	20–30	31–40	41–50	51–60	Более 60
Количество больных	4	14	8	12	2

Всем больным проведено химиолучевое лечение по полной программе. Побочных эффектов от приема аредиа не отмечалось. После введения препарата уже перед началом курсов специального лечения наступало значительное снижение болевого синдрома, что позволяло уменьшать дозировку анальгетиков с 6 до 3 приемов в сутки. Больные обеих групп отмечали улучшение общего состояния — повышался аппетит, улучшался сон, уменьшалась слабость. Анальгезирующий эффект при химиогормонотерапии оказался стойким у 16 из 20 больных (80 %), а у 11

из 20 (55 %) при проведенні ЛТ потреба в періодичному прийомі анальгетиків оставалась. При контрольному дослідженні рівня кальція в сироватці крові хворих суттєвих змін, порівняно з початковими даними, не відзначалося.

При контрольному рентгенологічному дослідженні уражених кісток скелета після 3 і 6 курсів хімотерапії, а також через 2 місяці після закінчення ЛТ відзначається позитивна динаміка (остеосклероз).

Термін спостереження за хворими — 10–12 міс.

На основі вищевикладеного можна зробити наступні висновки:

при застосуванні аредиа у хворих РГЖ з ураженням кісток скелета значно подовжується час безрецидивного періоду, покращується якість життя. Використання цього препарату виправдане зменшенням ризику розвитку і прогресування кісткових метастазів, зменшенням болю в кістках і частоти патологічних переломів. Памидронат має більшу тривалість ефекту і толерантність до кісткової тканини і сильніше подавляє активність остеокластів.

Використання аредиа при метастатичному РГЖ дозволяє також знизити ризик розвитку і прогресування кісткових метастазів, зменшити біль в кістках і частоту патологічних переломів.

О.М. Сухіна, О.А. Міхановський,  
С.І. Ревенкова, В.З. Гертман, В.С. Сухін,  
І.М. Кругова

*Інститут медичної радіології  
і.м. С.П. Григор'єва АМНУ (Харків)*

### **Досвід використання нового маркера плоскоклітинних пухлин SCC у моніторингу лікування раку шийки матки**

### **An experience of the use of a new marker of squamous-cell tumors SCC for monitoring cervical cancer treatment**

Рак шийки матки (РШМ) посідає 2-ге місце серед злоякісних пухлин жіночих статевих органів і попри великі успіхи у вивченні етіології і вдосконаленні методів лікування залишається серйозною проблемою в онкогінекології.

Отже, актуальною залишається розробка надійних методів моніторингу для оцінки ступеня радикальності хірургічного лікування, оцінки ефективності хімотерапії (ХПТ), а також якомога ранішого виявлення можливих рецидивів РШМ. Для досягнення цієї мети доцільним є використання інформативних пухлиноасоційованих маркерів. Останнім часом з'явилася надія на можливість застосування в онкогінекологічній клініці нового маркера, що асоціюється з плоскоклітинними пухлинами — SCC (squamous cell carcinoma antigen). Рівень SCC може

підвищуватися в сироватці крові при плоскоклітинних злоякісних пухлинах різної локалізації: голови і шиї, стравоходу, легень, кишечника та ін. [1–3]. Цікавою особливістю маркера є те, що рівень його експресії вищий у високодиференційованих пухлинах порівняно з низькодиференційованими [4, 5]. Ця властивість відрізняє його від таких широко використовуваних маркерів, як СА-125 і PSA [6, 7].

Слід зазначити, що дотепер не існує єдиної думки щодо оптимальних термінів і частоти визначення SCC у процесі протипухлинної терапії, це багато в чому утрудняє тлумачення одержуваних результатів.

Рівень SCC у сироватці визначали імуноферментним методом за допомогою тест-систем фірми Abbot (США). За дискримінаційний приймали рівень 1,5 нг/мл. Термін спостереження складав 12 міс.

Обстежено 37 хворих на РШМ Т1–3N0–1M0 стадій. З них 14 пацієнток з Т1в–2aN0M0 стадією одержували комбіновану терапію (хірургічне і променеве лікування) і 23 хворі з Т2–3N0–1M0 стадією — комплексну терапію (поєднано-променеву терапію (ППТ) з подальшими 3 циклами поліхемотерапії (ПХТ)). Моніторинг хворих з визначенням SCC проводили до початку лікування і після кожного його етапу.

Статистично обробляли матеріал за допомогою пакета Statistica 6,0.

Хворих було розподілено на 2 групи відповідно до ступеня поширеності процесу. Показники експресії маркера SCC у сироватці крові хворих на РШМ з первинною пухлиною, що визначалися до лікування, представлені в табл. 1.

*Таблиця 1*

*Вихідний рівень пухлинного маркера SCC у сироватці крові хворих на РШМ, нг/мл*

Група	Стадія РШМ	Кількість хворих (n)	S(SD)	Медіана	Межі (min-max)
1	Ib-IIa	14	0,7 ± 0,17	0,6	0,4–1,4
2	IIb-IIIb	23	28,1 ± 11,8	17,65	1,4–70,0

Одержані дані підтверджують, що SCC властиві яскраво виражені стадіеспецифічні властивості. Середній рівень SCC вірогідно вищий у хворих на пізніх стадіях РШМ. Так, медіана значень маркера в групі 2 (пізні стадії РШМ) майже в 30 разів перевищувала аналогічний показник у групі 1 (ранні стадії РШМ), верхня межа показника відповідно становила 70,0 нг/мл проти 1,4 нг/мл, тобто була вищою в 50 разів.

Слід зазначити, що в 1-й групі, тобто на ранніх стадіях РШМ, у хворих не було різких відмінностей між показниками SCC, практично в усіх вони не перевищували дискримінаційний рівень (1,5 нг/мл). Навпаки, в 2-й групі у хворих з пізніми стадіями РШМ спостерігалися різкі індивідуальні коливання експресії маркера. Це дозволяє припустити, що саме на пізніх стадіях РШМ визначення рівня SCC найбільш доцільне для оцінки ефективності лікування,

а також у прогностичному плані подальшого перебігу захворювання.

Наступним завданням роботи було дослідження можливості використання нового маркера для оцінки ефективності різних схем лікування РШМ. Одержані дані наведені в табл. 2.

Таблиця 2

*Рівень пухлинного маркера SCC у сироватці крові хворих на РШМ на різних етапах комбінованої і комплексної терапії, нг/мл*

Група	Кількість хворих (n)	Етап лікування	S(SD)	Медіана	Межі (min-max)
1	14	До лікування	0,7 ± 0,17	0,6	0,4–1,4
		Після КМТ*	0,62 ± 0,13	0,6	0,1–1,2
2	23	До лікування	28,1 ± 11,8	17,65	1,4–70,0
		Після СПТ	1,98 ± 0,97	1,9	0,8–2,5
		Після ПХТ	0,98 ± 0,5	0,8	0,2–1,6

Примітка. КМТ\* — комбінована терапія.

З наведених у табл. 2 даних видно, що в 1-й групі після комбінованої терапії середній рівень маркера залишався практично незмінним, у 2-й — значуще знижувався після курсу ППТ відносно початкових показників. Проте повна нормалізація значень маркера на цьому етапі досягалася не у всіх пацієнтів, що корелювало з клінічними даними про наявність залишків пухлинних інфільтратів у параметріях. Тільки після повного курсу КМТ з ПХТ у хворих на РШМ пізніх стадій (2-га група) рівень пухлинного маркера SCC зменшувався нижче дискримінаційного.

Враховуючи значний розкид значень SCC у хворих на РШМ пізніх стадій, для індивідуального аналізу даних на етапах протипухлинної терапії ми визнали за доцільне виділити 3 інтервали значень маркера в одержаних у нашій роботі межах його коливань. Результати подано в табл. 3.

Таблиця 3

*Рівень пухлинного маркера SCC у сироватці крові хворих на РШМ пізніх стадій у динаміці протипухлинної терапії, нг/мл*

Група хворих	Показник SCC у сироватці крові, нг/мл					
	нормальний < 1,5		підвищений 1,5–18		> 18	
	n	%	n	%	n	%
До лікування, n = 23	1	4,4	16	69,6	6	26,0
Після ППТ, n = 23	14	60,9	9	39,1	–	–
Після ПХТ, n = 23	23	100	–	–	–	–
Рецидивування у віддалений період (8–12 міс.), n = 7	–	–	5	71,4	2	28,6

Представлені тут дані показують, що до початку лікування у переважної більшості хворих пізніх стадій

РШМ (95,6 %) рівні SCC були підвищені і високі. Після курсу ППТ кількість SCC-позитивних випадків значно знижувалася: у 14 хворих (60,9 %) значення показника зміщувалися в зону норми (нижче від дискримінаційного рівня), а у 9 (39,1 %) — залишалися підвищеними, але не більше 2,5 нг/мл. Після проведення курсу ПХТ в усіх хворих даної групи зафіксовано значення SCC нижче від дискримінаційного рівня.

У віддалений період після проведеного лікування (через 8–12 міс. по закінченні курсу комплексної терапії) у 7 хворих на РШМ пізніх стадій виявлено рецидиви захворювання, рівень SCC у них був або підвищеним (від 6,3 до 15,2 нг/мл — у 5 пацієнток), або високим (34,4 і 65 нг/мл — у 2). За даними клінічного обстеження перед випискою зі стаціонару, ці хворі не відрізнялися від решти пацієнток у групі, але в процесі протипухлинної терапії у них були більш сповільненими темпи зниження сироваткового рівня SCC, тобто всі пацієнти мали підвищену експресію маркера після закінчення ППТ і лише після ПХТ показники SCC у них нормалізувалися.

Таким чином, вивчення динаміки рівня SCC у процесі лікування за давнених форм РШМ показує важливість визначення рівня маркера після кожного етапу лікування. Підвищений рівень SCC після проведеної терапії, за нашими даними, свідчить про наявність залишкової пухлини. Це відповідає даним літератури про життєздатні ракові клітини, що залишаються у разі перевищення дискретного рівня даного маркера [8]. З іншого боку, в деяких працях [9] показано, що рівень SCC стає нижче дискримінаційного тільки за кілька тижнів після закінчення ПТ, що автори пов'язують із сповільненим періодом напіввиведення цього глікопротеїду. Є дані, що втричі підвищений до лікування рівень SCC збільшує вірогідність рецидивування незалежно від розміру і ступеня диференціювання первинної пухлини [10]. Нормалізація ж рівня маркера після лікування дозволяє сподіватися на тривалий безрецидивний період. Наші дані дають підстави вважати, що, незалежно від причин збереження підвищеної експресії маркера після проведеної ПТ, для хворих даної категорії існує висока вірогідність рецидивування, що вимагає й далі пильної уваги до цієї групи ризику.

## Література

1. Wang J.Y., Rong T.H., Liang Y.R. et al. // *Ai Zheng*. — 2004. — Vol. 23, № 5. — P. 577–580.
2. Copur S., Ledakis P., Novinski D. et al. // *Clin. Colorect. Canc.* — 2001. — Vol. 1, № 1. — P. 55–58.
3. Suzuki M., Tamura N., Kobayashi H. et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2000. — Vol. 77, № 3. — P. 405–409.
4. Gaarenstroom K.N., Kenter G.G., Bonfrer J.M. // *Gynecol. Oncol.* — 2000. — Vol. 77, № 1. — P. 164–170.
5. Lin H., ChangChien C.C., Huang E.Y. et al. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2000. — Vol. 79, № 2. — P. 140–144.
6. Takeda M., Sakuragi N., Okamoto K. et al. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2002. — Vol. 81, № 5. — P. 451–457.
7. Tabata T., Takeshima N., Tanaka N. et al. // *Tumour Biol.* — 2000. — Vol. 21, № 6. — P. 375–380.

8. Pras E., Willemse P.H., Canrinus A.A. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2002. — Vol. 52, № 1. — P. 23–32.
9. Mücke O., Prott F.J., Schafer U. et al. // *Anticanc. Res.* — 2000. — Vol. 20, № 6D. — P. 5113–5115.
10. Ohno T., Nakayama Y., Nakamoto S. et al. // *Cancer.* — 2003. — Vol. 97, № 12. — P. 3114–3120.

О.М. Сухіна, О.А. Немальцова,  
Т.П. Грищенко

*Інститут медичної радіології  
ім. С.П. Григор'єва АМН України (Харків),  
Харківський обласний клінічний онкологічний  
диспансер*

### **Вплив різних радіомодифікаторів на безпосередні результати хемопроменевої терапії іноперабельних хворих на рак шийки матки**

### **Influence of various radiomodifiers on immediate results of chemotherapy in unresectable cervical cancer**

Рак шийки матки (РШМ) — одна з розповсюджених пухлин жіночої репродуктивної системи. За даними ВООЗ, щорічно в світі виявляють близько 370 000 нових випадків РШМ. Щороку 190 000 жінок вмирають від даного захворювання [1, 2].

Перспективним підходом до підвищення ефективності лікування хворих на РШМ є поєднання променевої терапії (ПТ) з хемотерапевтичними препаратами, арсенал яких досить швидко розширюється. Призначення препаратів 5-фторурацил, платина, гідроксисечовина, таксани, гемзар та інших, дає позитивні клінічні результати [3–5].

Однак досі не вироблено чітких показань до використання будь-якого хемопрепарату.

Для підвищення ефективності лікування нами була застосована нова схема ХПТ місцевопоширених форм РШМ з попередньою синхронізацією пухлини 5-фторурацилом і використанням нетрадиційної схеми дистанційного опромінювання [6]. Це дало змогу отримати в 79,3 % випадків повну регресію пухлини при III стадії РШМ порівняно з 52,6 % — при стандартному поєднано-променевому лікуванні (ППЛ) [7].

Метою даної роботи є вивчення порівняльної ефективності ХПТ іноперабельних хворих на РШМ з використанням різних хемопрепаратів.

Нами були вивчені результати лікування 194 хворих на РШМ IIb–IV стадії, які перебували в клініці ІМР АМНУ і ХОКОД з 2003 по 2005 рр.

Всі хворі на РШМ групи одержували ППЛ за радикальною програмою, ізоефективною СОД опромінення в т. А/В.

Першу групу склали 87 хворих на РШМ, яким призначали радіохемотерапію з 5-фторурацилом за розробленою нами схемою («Спосіб хрономодульованої терапії неоперабельних форм раку органів ма-

лого таза», патент № 66044А УА, МПК<sup>7</sup>).

До 2-ї групи увійшли 56 хворих на РШМ, яких лікували із застосуванням радіохемотерапії: ППЛ і препарат «Гідреа» (1,5 г на добу щоденно в кількості від 45 до 72 г залежно від переносності препарату).

У третій групі, контрольній (51 пацієнтка), був застосований традиційний метод лікування. Його ефективність оцінювали за безпосередніми й найближчими результатами.

Термін спостереження склав 5–24 міс. Статистичне опрацювання матеріалу проведено за допомогою пакета програм statistica 6.0.

Аналіз клінічного матеріалу показав, що до 1-ї групи увійшли пацієнтки від 24 до 77 років, медіана віку склала 50,0, середній вік —  $50,5 \pm 1,17$  р., до 2-ї — від 37 до 74, медіана віку — 50,0, середній вік —  $51,8 \pm 1,4$  р., до контрольної — від 28 до 85 років, медіана — 51,0 р., середній вік —  $54,2 \pm 1,96$  р.

За ступенем поширеності пухлинного процесу пацієнтки розподілилися таким чином (рис. 1).

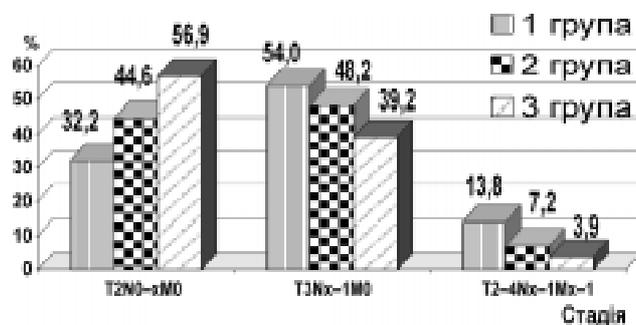


Рис. 1. Розподіл хворих на РШМ залежно від стадії пухлинного процесу

В контрольній групі превалювала II стадія захворювання (56,9 %), а в 1-й та 2-й групах — III (54 та 48,2 %)

При традиційній ПТ велика частина досліджуваних хворих (III–IV стадії) — 57,7 %, належала б до категорії некурабельних або могла розраховувати лише на паліативне зовнішнє опромінювання. Якщо не усвідомити цю важливу початкову умову, важко буде об'єктивно оцінити ефект нового варіанту протипухлинної терапії.

У всіх випадках діагноз злоякісна пухлина шийки матки було верифіковано морфологічно. Розподіл хворих за гістологічною структурою пухлини наведено в табл. 1: аденогенні форми РШМ зустрілися в 4,6; 10,7 і 9,8 % відповідно 1,2-ї та 3-ї груп.

Розподіл хворих на РШМ залежно від форми зростання і варіанту розповсюдження пухлини представлено на рис. 2 і в табл. 2.

Екзофітна форма зростання пухлини переважала у хворих усіх груп, а змішана форма — у пацієнток 1-ї групи (рис. 2).

З представлених в табл. 2 даних можна відзначити превалювання параметрального і змішаного варіанту поширення пухлинного процесу у хворих усіх груп порівняння.

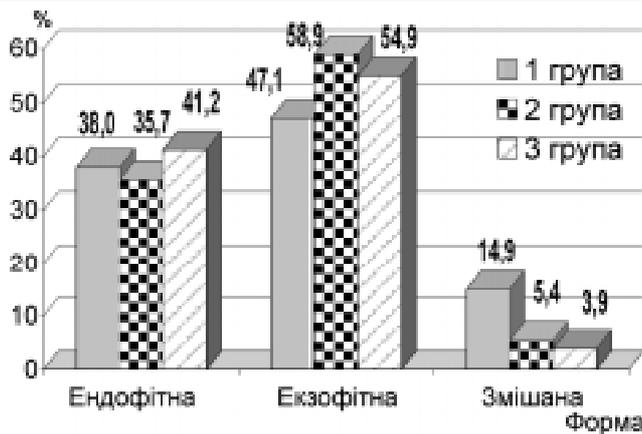


Рис. 2. Розподіл хворих на РШМ залежно від форми зростання пухлини

Таким чином, розподіл хворих на РШМ за основними характеристиками пухлинного процесу ідентичний у групах порівняння.

Розгляньмо, як залежать безпосередні результати лікування від стадії пухлинного процесу (табл. 3).

Аналіз одержаних даних показав, що при T2NxM0 стадії захворювання в 1-й групі повна резорбція пухлини досягнута в 96,4 %, в 2-й та 3-й — в 100 % випадків, часткова регресія пухлини спостерігалася тільки в 1-й групі в 1 пацієнтки (3,6 %).

При T3Nx-1M0 стадії захворювання: повна резорбція пухлини відзначена в 85,1 % випадків в 1-й групі, в 81,5 % — в 2-й групі та 55 % — в 3-й, часткова регресія — 10,6; 18,5 і 40,0 % відповідно у групах порівняння, стабілізація пухлинного процесу спостерігалася у хворих 1-ї та 3-ї груп в 4,3 і 5,0 % випадків.

При T2-4Nx-1M0-1 повна резорбція пухлини зареєстрована у 50,0 % (6 з 12 хворих) в 1-й групі; 25,0 % (1 з 4 пацієнток) — в 2-й групі та в 50,0 % (1 з 2) — в 3-й. Слід зазначити, що повна резорбція пухлини спостерігалася в 1-й групі у хворих з проростанням у сечовий міхур (1 пацієнтка), пряму кишку (1), метастазами в пахові (1) або парааортальні (3) лімфатичні вузли. З 6 хворих з частковою регресією пухлини в 2 випадках вдалося досягти повної регресії в місцевому процесі, але зберігалися метаураження парааортальних лімфатичних вузлів.

В 2-й групі повна регресія пухлини спостерігалася в 1 хворій з метастазами в пахові лімфатичні вузли, у 2 — з метаураженням легень та з проростанням в сечовий міхур відзначалася часткова регресія пухлини в місцевому процесі та в 1 пацієнтки з ураженням парааортальних лімфатичних вузлів — стабілізація в місцевому процесі.

У контрольній групі повна регресія пухлини спостерігалася в 1 хворій з ураженням пахових і часткова — в 1 пацієнтки з ураженням парааортальних лімфатичних вузлів.

При подальшому спостереженні в 1-й групі при II стадії процесу метаураження печінки виявлено в 1 хворій через 9 місяців; при III стадії через 3 місяці в

1 хворій — генералізація процесу (на момент завершення лікування відзначена стабілізація процесу), у 4 хворих через 3, 9, 11 і 13 місяців — місцеве продовження процесу (при виписці у 2 хворих відзначена повна і у 2 — часткова регресія пухлини). При IV стадії з 12 хворих доля 1 хворій невідома, в 1 виявлено через 13 місяців метастази в хребет, а 2 хворі загинули через 7 і 11 місяців від продовження процесу в лімфатичних вузлах таза та парааортальних лімфовузлах, решта — спостерігаються дотепер без ознак пухлинного процесу.

В 2-й групі при II стадії захворювання метастази в парааортальні лімфовузли виявлено в 1 хворій через 22 місяця, рецидив захворювання з продовженням процесу в сечовий міхур спостерігався в 1 пацієнтки через 21 міс. Генералізація процесу наступала у 3 хворих через 5, 11 та 18 місяців. На момент завершення лікування в усіх хворих — повна регресія пухлини.

Метастази виявлено у 7 з 56 хворих основної групи при T3NxM0 стадії захворювання протягом 2–3 років спостереження. Локалізація ураження спостерігалась у 2 пацієнток у надключичні та парааортальні лімфовузли через 13 місяців. В 1 хворій виявлені метастази в клубову кістку через 13 місяців. В 1 пацієнтки через 5 місяців спостерігалися метастази в легені. Від генералізації процесу через 7, 23 та 24 міс. загинули 3 пацієнтки.

У 2 хворих з T3N1M1 та T4N1M1 стадіями захворювання (проростання в сечовий міхур) генералізація процесу настала через 5 та 9 місяців.

У 3-й групі при II стадії у 2 пацієнток через 14 та 27 місяців виявлено метаураження сальника та генералізація процесу, при III стадії у 2 — місцеве продовження процесу через 6 та 12 місяців, у 2 — генералізація процесу через 5 та 12 місяців, в 1 пацієнтки через 24 міс. — метастази в легені. При IV стадії 1 хвора загинула від продовження процесу в малому тазі.

Безпосередні результати лікування хворих на РШМ залежно від стадії пухлинного процесу наведені на рис. 3.

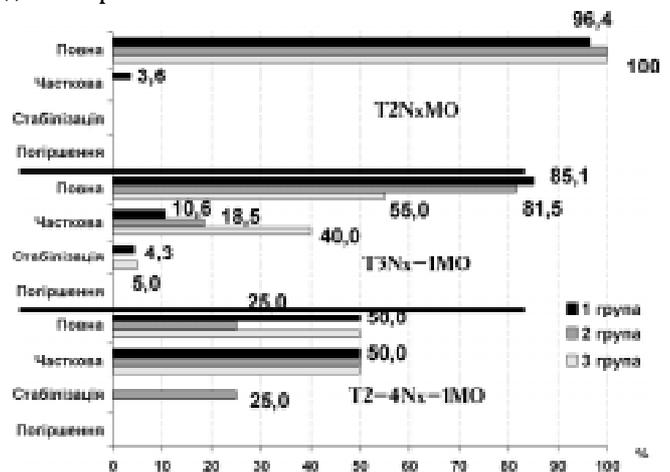


Рис. 3. Безпосередні результати лікування хворих на РШМ залежно від стадії пухлинного процесу

Розподіл хворих за гістологічною структурою пухлини

Гістологічна структура пухлини	Кількість хворих						
	загальна	1-ша гр. (n = 87)		2-га гр. (n = 56)		3-тя гр. (n = 51)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Плоскоклітинний незроговілий рак	143	70	80,5	36	64,3	37	72,5
Плоскоклітинний зроговілий	36	13	14,9	14	25,0	9	17,7
Аденокарцинома	15	4	4,6	6	10,7	5	9,8

Таблиця 2

Розподіл хворих на РШМ залежно від варіанту поширення пухлинного процесу

Варіант поширення пухлини	Кількість хворих					
	1-ша гр. (n = 87)		2-га гр. (n = 56)		3-тя гр. (n = 51)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Матковий	1	1,1	–	–	–	–
Параметральний	42	48,4	25	44,6	31	60,8
Піхвовий	1	1,1	3	5,4	4	7,8
Змішаний	43	49,4	28	50,0	16	31,4

Таблиця 3

Безпосередні результати лікування хворих на РШМ залежно від стадії пухлинного процесу

Стадія	Результат лікування	Кількість хворих					
		1-ша гр. (n = 87)		2-га гр. (n = 56)		3-тя гр. (n = 51)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
T2NxM0 (82 хвор.)	Повна регресія	27	96,4	25	100	29	100
1-ша гр. — 28 хвор.	Часткова регресія	1	3,6	–	–	–	–
2-га гр. — 25 хвор.	Стабілізація	–	–	–	–	–	–
3-тя гр. — 29 хвор.	Погіршення	–	–	–	–	–	–
T3Nx–1M0 (94 хвор.)	Повна регресія	40	85,1	22	81,5	11	55,0
1-ша гр. — 47 хвор.	Часткова регресія	5	10,6	5	18,5	8	40,0
2-га гр. — 27 хвор.	Стабілізація	2	4,3	–	–	1	5,0
3-тя гр. — 20 хвор.	Погіршення	–	–	–	–	–	–
T2–4Nx–1M0–1 (18 хвор.)	Повна регресія	6	50,0	1	25,0	1	50,0
1-ша гр. — 12 хвор.	Часткова регресія	6	50,0	2	50,0	1	50,0
2-га гр. — 4 хвор.	Стабілізація	–	–	1	25,0	–	–
3-тя гр. — 2 хвор.	Погіршення	–	–	–	–	–	–

Таким чином, відновлення процесу спостерігалось в 1 з 28 (3,6 %), у 5 з 25 (20,0 %) і у 2 із 29 (6,9 %) хворих відповідно в 1-й, 2-й та 3-й групах при II стадії захворювання; при III стадії — у 5 з 47 (10,6 %), 7 з 27 (25,9 %) та у 5 з 20 (25 %) пацієнтів відповідно.

Таким чином, проведені нами дослідження свідчать про доцільність поєднання ПТ і хемотерапії у хворих на місцевопоширеній РШМ. Радіохемотерапія сприяє поліпшенню безпосередніх результатів лікування за рахунок збільшення відсотка хворих з повною регресією пухлини на 25–30 % при T3Nx–1M0 стадії залежно від виду застосованого цитостатика.

При подальшому спостереженні виявлено, що відсоток рецидиву захворювання в групі із застосуванням 5-фторурацилу в 2 рази нижчий порівняно зі стандартним лікуванням як при II, так і при III стадіях процесу.

Використання гідроксисечовини як радіомодифікатора не впливало на поліпшення найближчих результатів лікування, які аналогічні групі контролю.

Очевидно, що схема опромінювання із застосуванням гідроксисечовини значно поступається схемі з попередньою синхронізацією пухлини 5-фторурацилом і використанням нетрадиційної схеми дистанційного опромінювання.

## Література

1. Morrow M. ASCO educational book, 2002. — P. 304–308.
2. Vicini F., Harris J. Ibid, 2002. — P. 296–303.
3. В.В. Шишкіна, В.С. Іванкова, О.С. Бондарук та ін. Порівняльна ефективність хіміопроменевої та променевої терапії при лікуванні РШМ // *Променева діагностика, променева терапія: Зб. наук. робіт АРУ.* — К., 2000. — С. 95.
4. Тюляндін С.А., Марьина Л.А. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки // *Матер. VII Рос. онкол. конф. Москва, 25–27 нояб. 2003 г.* — М.: Изд. группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2003. — С.111–115.
5. Stehman F. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1993. — Vol. 11, № 8. — P. 1523–1528.
6. Пат. № 66044А UA, МПК<sup>7</sup> А61N5/10. Спосіб хрономодульованої хемопроменевої терапії неоперабельних форм раку органів малого таза / Сухіна О.М., Свинаренко А.В., Немальцова О.А., Міхановський О.А., Старенький В.П.; Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України. — З. № 2003076666; 15.07.2003; опубл. 15.04.2004.
7. Сухина Е.Н., Немальцова Е.А., Ефимова Г.С., Круговая И.Н., Кононенко Е.К. Опыт применения хрономодулированной химиолучевой терапии местнораспространенных форм рака шейки матки // *Матер. III съезда онкологов и радиологов СНГ.* — Минск, 2004. — Т. 2. — С. 352.

О.М. Тарасова

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

### Клінічне дослідження ефекту альгігелю за хемотерапії раку груді та жіночих геніталій

### Clinical study of algigel effect in breast and female genitals cancer

Дослідженнями, проведеними в Інституті медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України наприкінці минулого сторіччя (Л.А. Френкель та співпрац.), встановлені профілактичні та лікувальні протирадіаційні властивості альгінатів з морських бурих водоростей. За результатами цих робіт було створено вітчизняний лікувальний засіб «Альгігель» з профілактично-лікувальною дією при зовнішньому опромінюванні організму. Препарат проявляє гемостимулювальну дію, нормалізує травну систему, що виявляється в антинацидному, протизапальному та репараційному ефектах.

Метою даної роботи стало вивчення профілактичної ефективності альгігелю за хемотерапії (ХТ) раку груді (РГ) і жіночих геніталій (РЖГ) шляхом зниження проявів токсичної дії цитостатичних засобів. Для досягнення вказаної мети були заплановані такі задачі: 1) вивчити характер, частість і тяжкість ускладнень стандартних курсів ХТ РГ та РЖГ; 2) вивчити характер, частість і тяжкість ускладнень стандартних курсів ХТ РГ та РЖГ за профілактичного прийому альгігелю; 3) вивчити деякі механізми профілактичної дії альгігелю за стандартних курсів ХТ РГ та РЖГ.

У дослідження включено 129 хворих на РГ, рак тіла матки (РТМ) та рак яєчників (РЯ), що лікувалися

у клініці Інституту медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України, у двох рандомізованих групах: I — контрольна (59 осіб) та II — основна (70 осіб).

У контрольній групі було 34 хворих на РГ, 7 — на РТМ та 18 — на РЯ. Основну групу склали 40 хворих на РГ, 15 — на РТМ і 15 — на РЯ.

Хворим на РГ в стадії T1–2N0M0 виконували органозберігальну операцію чи мастектомію за Пейті з наступною ХТ за схемами САФ або САМФ. За локалізації пухлини в центральному чи внутрішніх квадрантах проводилась додатково (перед ХТ) післяопераційна ПТ на шляхи відтоку лімфи в СОД 40 Гр у класичному режимі фракціонування. Частині хворих проводили передопераційну ПТ на грудну залозу в СОД 20 Гр за 4 чи 5 фракцій.

Пацієнткам у стадії T1–2N0M0 та T2N0M0 виконували мастектомію за Пейті або органозберігальну операцію, якщо вік хворої був понад 35 років і пухлина локалізувалась у зовнішніх квадрантах. У післяопераційному періоді проводили ад'ювантну ХТ (до 6 циклів) за схемами САФ чи САМФ та післяопераційну ПТ на шляхи лімфовідтоку в режимі класичного фракціонування в СОД 40 Гр, а в разі органозберігальної операції — на грудну залозу в СОД 50 Гр. Як правило, першим етапом після операції була ПТ, а потім ХТ.

За стадії T3N0–3M0 хворим на першому етапі проводили неоад'ювантну ПХТ за схемою САФ чи САМФ або ПТ фракціями по 5 Гр протягом 5 днів СОД 25 Гр на залозу та 20 Гр — на пахвинну ділянку. Потім виконували мастектомію за Пейті з хірургічною кастрацією у жінок репродуктивного віку. Після операції проводили курс ПТ в режимі класичного фракціонування на шляхи лімфовідтоку до СОД 40 Гр та за наявності інвазії пухлинними клітинами операційних країв на післяопераційний рубець у такій же дозі. Післяопераційний рубець опромінювали також за низького ступеня диференційованості пухлини або в разі сумнівів щодо проростання її у великий грудний м'яз. Далі проводили ХТ за схемою САМФ (5–6 циклів).

Жінкам з РГ у стадії T4N1–2M0 у репродуктивному віці виконували хірургічну кастрацію з наступною ХТ за схемою САФ або САМФ (2–3 цикли). Після ХТ в класичному режимі фракціонування опромінювали грудну залозу до СОД 60 Гр та лімфоколектори в СОД 40 Гр, а також виконували мастектомію за Пейті чи Холстедом. Після операції ХТ повторювали за схемою САФ або САМФ до 5–6 циклів.

Комплексне лікування застосовували хворим зі стадіями РТМ T1–3 N1 M0–1. На першому етапі виконували операцію в обсязі розширеної екстирпації матки з додатками за Бохманом або операцію Вертгайма. Другим етапом лікування була ПТ: дистанційне гамма-опромінювання малого таза на т. А/В в СОД 40 Гр. За наявності поширення пухлини на цервікальний канал чи піхву додатково внутріпорож-

нинно опромінювалась кукса піхви в СОД 21 Гр за 6 фракцій та вагінальна трубка в СОД 30–60 Гр. На третьому етапі проводили ХТ (3 цикли) за схемою САР. Далі призначали гормонотерапію.

За наявності РЯ в стадії Т1–2N0M0 жінкам проводили лікування у три етапи:

- 1) екстирпація матки з придатками + оментектомія;
- 2) 4 цикли ХТ за схемою САР з інтервалами 3 тижні;
- 3) дистанційна ПТ на малий таз (т. А/В) в СОД 40 Гр.

При пухлинах у стадії Т3N0M0 лікування також проводили у три етапи:

- 1) екстирпація матки з придатками + оментектомія або циторедукувальна операція, якщо хірургічне втручання виявлялось неможливим, проводилась ХТ (2 цикли за схемою САР) з оцінкою ефективності;
- 2) ХТ — 6–8 циклів за схемою САР або її продовження при неможливості проведення чи паліативному хірургічному етапі);
- 3) дистанційна ПТ на малий таз (т. А/В) в СОД 40 Гр та верхній поверх черевної порожнини в СОД 30 Гр.

Відповідно до вимог Якісної клінічної практики (GCP — Good Clinical Practice), облік ускладнень ХТ проводили із застосуванням таблиці ускладнень лікування онкологічних хворих за [34а, 75а, 176а], яка відображає всі особливості системи СТСАЕ v. 3.0 [128, 175]. Для визначення тяжкості токсичних проявів ХТ в обраній системі вживають шестибальну шкалу ступеня вираженості стороннього ефекту, де «0» означає відсутність токсичних проявів, а «5» — смерть хворого як результат токсичної дії хемопрепарату.

Із 371 критерію оцінки токсичних проявів лікування, включених до Common toxicity Criteria (N.3.0), розроблених Національним інститутом здоров'я та Національним раковим інститутом (США), зважаючи на найчастіші прояви сторонніх ефектів ХТ-препаратів для лікування РГ (адриаміцин, метотрексат, фторурацил, циклофосфан, адриабластин) та РТМ і РЯ (циклофосфан, адриаміцин, дисплатина), нами відібрано 31 критерій у 9 групах: для кровотворної і травної систем, слизових оболонок, печінкові, серцево-судинні, ниркові, метаболічні, неврологічні, а також різні (алопеція і втрата маси).

Вміст гемоглобіну у крові хворих на РГ тільки в 88 % з них був у межах значень норми, а у 12 % — відповідав рівню, прийнятому як 1-й ступінь зниження. У середині курсу ХТ норма гемоглобіну крові відзначалась уже тільки у 82 %, з'явилися відхилення 2-го ступеня (6 % хворих), але ці зміни можна було розцінювати як тенденцію до зниження рівня гемоглобіну в цей термін спостереження, позаяк вони були статистично невірогідні за прийнятого рівня значущості ( $p > 0,05$ ). Але по завершенні курсу ХТ зниження гемоглобіну стало статистично вірогідним —

$p < 0,05$ : рівень його не вийшов за нижню межу норми тільки в 64 % хворих, у 18 % відповідав 1-му ступеню відхилення, у 12 % — 2-му і в 6 % досяг рівня 3-го ступеня.

Концентрація тромбоцитів у крові хворих на рак була в усіх (100 %) у межах норми. Але вже в середині курсу ХТ у значної частини хворих значення цього показника знижується (у 6 % — до 1-го ступеня змін та 2-го — теж у 6 % хворих), залишаючись вищим за нижню межу норми у 88 %. Ці зміни в концентрації тромбоцитів у крові в цей термін вірогідні —  $p > 0,05$ .

Природно, що після завершення ХТ відхилення від меж норми цього показника було зареєстровано в більшого числа хворих, ніж у середині курсу лікування (26 % хворих), і тяжкість їх збільшилась.

Кількість лейкоцитів та їх гранулоцитарної фракції у крові хворих на РГ до початку лікування була у 3 % випадків знижена до рівня 1-го ступеня відхилення від нижньої межі норми, а кількість лімфоцитів — аж у 26 %. Цілком закономірно і відповідно до відомих фактів виявлена стрімка реакція лейкоцитів на токсичну дію хемопрепаратів — у межах норми їх кількість залишається тільки в 50 % обстежуваних, а по завершенні ХТ — у 29 %. Протягом лікування закономірно зростає не тільки частота лейкопеній, але і їх тяжкість: якщо 3-й ступінь падіння кількості лейкоцитів у крові в середині лікування виявлено в 6 % хворих, то до кінця курсу ХТ — у 18 % і більше, у 6 % хворих він досяг 4-го ступеня, тобто такого, що потребує активної терапії за життєвими показаннями.

Такі прояви токсичності ХТ як нудота, блювання та діарея пов'язані із загальним впливом токсичних речовин на організм, а також, переважно, із безпосередньою дією на клітини органів травної системи, належать чи не до найголовніших ускладнень ХТ щодо зниження якості життя лікованого хворого, позаяк сприймаються тяжко суб'єктивно й об'єктивно позбавляють можливості для щоденної активності та працездатності. Крім цього, вони порушують нормальний сон, що ще більше обтяжує стан хворого.

Ці ускладнення за ХТ раку груді відзначалися з високою частотою і достовірністю вже в середині курсу лікування, і цілком закономірно їх частота і тяжкість зростали протягом другої половини курсу лікування. У жодної хворої не встановлено відсутності нудотної дії ХП: у середині курсу нудота у 82 % хворих оцінювалась як 1-го ступеня, а у 18 % — 2-го ( $p < 0,05$ ). У кінці лікування 2-й ступінь нудоти виявлено в 56 % випадків, в 15 % вона сягала 4-го ступеня, тобто ставала загрозою життю.

Блювання — ускладнення менш часте, ніж нудота за ХТ раку груді: у середині лікування воно було виявлено тільки у 12 % (у 9 % — 1-й ступінь та 3 % — 2-й). Частота блювання наприкінці ХТ констатована в 41 % хворих (у 12 % — 1-й ступінь, 26 % — 2-й та у 3 % — 3-й) ( $p < 0,05$ ).

Діарея також відзначалась відносно не часто: в середині курсу ХТ — у 18 % хворих (у 15 % — 1-й

ступінь, 3 % — 2-й,  $p < 0,05$ ), по завершенні його — у 29 % (у 12 %, 12 % і 5 % відповідно 1, 2-го і 3-го ступеня тяжкості).

Таким чином, за частотою, тяжкістю, впливом на загальний стан хворого, а також його працездатність і здатність вести активну діяльність нудота, блювання й діарея належать до тяжких ускладнень ХТ, які значно погіршують якість життя пацієнтів та призводять до їх відмови від ХТ, унаслідок чого вони втрачають надію на вилікування.

Реакція слизових оболонок на токсичність ХТ також належить до суб'єктивно тяжко сприйнятних для хворих ускладнень. Реакція слизової оболонки порожнини рота, глотки та стравоходу у вигляді стоматиту, фарингіту та езофагіту не тільки спричиняє страждання від больових відчуттів, але й перешкоджає нормальному прийманню їжі, а в тяжких випадках — за реакцій 3-го чи 4-го ступеня — навіть вживанню рідини, і тому в таких випадках стає необхідним медикаментозне супровідне лікування включаючи парентеральне вливання розчинів солей і білків.

При ХТ раку груді в середині курсу стоматит виник у 18 % хворих ( $p < 0,05$ ), але був легкого 1-го ступеня. Наприкінці курсу його було виявлено майже в половині хворих (41 %), а тяжкість проявів збільшилася: 2-й ступінь — у 12 %, 3-й — теж у 12 %, а в 2 % — навіть 4-й. В останньому випадку порушення природного шляху харчування збільшувало тяжкість стану хворих у такій мірі, що вимагало невідкладних заходів щоб запобігти можливому летальному кінцю.

Фарингіти та езофагіти виникали за хемотерапії РГ рідше, ніж стоматити, і прояви їх були дещо слабшими. У середині курсу лікування ці ускладнення в легкому варіанті (1-й ступінь) проявилися лише у 3 % випадків ( $p > 0,05$ ), а до кінця курсу ХТ їх частість зросла до 24 % ( $p < 0,05$ ) проти 41 % стоматитів. До того ж, 4-го ступеня тяжкості ці ускладнення не зустрічались у жодному разі.

За ХТ РГ закономірно розвивається таке ускладнення, як втрата волосся — алопеція. В середині курсу вона була відзначена у 29 % хворих і мала 1-й ступінь тяжкості, тобто була частковою. По завершенні курсу ХТ тільки в 6 % практично не виявлено проявів реакції волосяних голівок на токсичну дію хемопрепаратів, в інших хворих часткова алопеція була в 65 % випадків, а повна — у 29 % ( $p < 0,05$ ).

За усіма обраними для аналізу токсичної дії ХТ на гепатоцити критеріями: вмістом у крові білірубину, лужної фосфатази, аланін-амінотрансферази (АЛТ) та аспартат-амінотрансферази (АСТ) застосовувані для ХТ РГ хемотерапевтичні засоби досить швидко викликають у значної частини хворих розлади функціонального стану клітин печінки.

У середині курсу лікування вміст білірубину та лужної фосфатази відхилявся від меж норми в 15 % хворих ( $p < 0,05$ ), а рівень АЛТ та АСТ — у 21 %. Протягом лікування в подальшому ці показники мали значніші відхилення та в більшій кількості випадків.

Якщо в середині курсу відхилення всіх показників відповідало рівню 1-го ступеня, то наприкінці лікування тяжкість розладу гепатоцитів за цими критеріями в частини хворих досягала 2-го ступеня.

Для оцінки токсичного впливу на різні ланки серцево-судинної системи як його критерії обрані аритмія, ішемія міокарда, гіпер- та гіпотензія, прояви реакції перикардіальної оболонки у вигляді перикардиту, флебіти та набряки.

У частини хворих (6 %) аритмії шлуночкового екстрасистолічного типу виявлені були ще до початку лікування. Їх відносна кількість зросла в середині курсу ХТ, але це збільшення було статистично не вірогідним ( $p > 0,05$ ). Після повного курсу ХТ аритмії як прояв токсичної дії лікування на функцію автоматизму серця стали вірогідними за частотою і тяжкістю ( $p < 0,05$ ). В окремих випадках їх тяжкість оцінювалась як 2-й та 3-й ступінь ускладнення.

Прояви ішемії міокарда також спостерігались у значної частини хворих ще до лікування (15 %), протягом якого їх частість і тяжкість збільшувалась у групі лікованих, і наприкінці курсу ХТ вони стали статистично вірогідними ( $p < 0,05$ ).

У лікованих хворих ХТ зумовлювала також зміни артеріального тиску як у вигляді його підвищення (гіпертензії), так і зниження (гіпотензія). Остання реакція артеріального тиску була відносно рідшим ускладненням ХТ. Ймовірно, що за ХТ гіпотензія могла бути спричинена зниженням серцевого викиду, тобто мати гемодинамічний генез.

Перикардити є проявом токсичної реакції серозної оболонки на ушкоджувальну дію хемопрепаратів. За даними нашого дослідження, структури перикарда є високочутливими до токсичності хемопрепаратів. Так, уже в середині курсу ХТ раку груді у 18 % хворих виявились ознаки перикардиту ( $p < 0,05$ ) 1-го ступеня, а наприкінці лікування 1-й ступінь цього ускладнення виявлено у 20 %, та 2-й і навіть 3-й — у 3 % кожний.

Досить частим ускладненням ХТ раку груді є запалення вен — флебіти. Вже в середині лікування їх частота становила 26 % ( $p < 0,05$ ), наприкінці — до 41 % та їх тяжкість збільшилась.

Набряки в межах дистальних частин нижніх кінцівок як ускладнення ХТ вірогідно частіше, ніж до лікування, розвинулися тільки в період його завершення. В 15 % випадків вони мали 1-й ступінь тяжкості, а 2-й і 3-й — 3 % кожний.

Частість і тяжкість проявів токсичності ХТ раку груді на нирки і сечові шляхи оцінювали за двома критеріями: дизуричними явищами та гематурією.

Гематурія після половинного курсу лікування проявилась у 18 % хворих і мала 1-й ступінь тяжкості ( $p < 0,05$ ). До кінця лікування вона виявлялася вже в 42 % обстежуваних, а тяжкість її зросла до 2-го ступеня у 12 % випадків і 3-го — у 6 %. Це більш частим проявом токсичності ХТ на сечові шляхи була дизурія, яка в середині курсу відзначалась у 48 % випадків (1-й ступінь — 29 %, 2-й — 6 % і 3-й

ступінь — 3 %), а по завершенні лікування тільки 32 % хворих не виказували скарг на дизуричні розлади. Відомо, що найчастішою причиною дизуричних розладів є подразнення слизової оболонки сечового міхура.

Дослідження частоти й тяжкості атаксій, афазій та головного болю як критеріїв токсичного впливу ХТ на нервову систему виявило, що тільки головний біль вірогідно частіше зустрічається за ХТ, і то лише наприкінці цього курсу ( $p < 0,05$ ).

Ускладнення ХТ раку тіла матки та раку яєчників розглядаються в одній підгрупі, позаяк в обох випадках використовувався однаковий протокол лікування — САР. Але оскільки за РТМ проводилося 3 цикли ХТ, а за РЯ — 6–8 циклів, то ускладнення оцінювались у жінок в обох випадках після завершення 2-го циклу (як «середина курсу» ХТ) і на 10-ту добу від першого дня 3-го циклу (як «завершення курсу» ХТ). Така тактика обліку частоти і тяжкості ускладнень забезпечувала однаковість умов їх визначення в цих групах хворих.

До початку ХТ у всіх обстежуваних хворих на РЖГ цієї контрольної підгрупи вміст у периферичній крові гемоглобіну, тромбоцитів, лейкоцитів та гранулоцитів був у межах норми. Але кількість лімфоцитів у крові 8 % з них мала відхилення, які оцінювались як 1-й ступінь тяжкості, а у 12 % — навіть як 2-й.

У середині курсу ХТ вміст гемоглобіну у крові залишався в межах норми у 80 % хворих, а у 12 та 8 % мав зниження, оцінені як тяжкість реакції відповідно 1-го та 2-го ступеня ( $p < 0,05$  порівняно з вихідними даними). Після завершення ХТ нормальні значення рівня гемоглобіну залишалися тільки у 56 % лікованих жінок, а в решти знижувалися до 1-го ступеня тяжкості (28 %), 2-го (12 %) і навіть 3-го ступеня (4 % хворих) ( $p < 0,05$ ).

Більш значні, ніж для гемоглобіну, відзначені реакції на ХТ кількості тромбоцитів: їх рівень залишався в межах норми в середині курсу лікування у 64 % хворих ( $p < 0,05$ ), а після його завершення — тільки у 20 % ( $p < 0,05$ ). У середині терміну лікування зниження кількості тромбоцитів у всіх 36 % хворих оцінено як 1-й ступінь токсичної реакції, а по його завершенні — як 1-й у 68 %, 2-й — у 8 % і 3-й — у 4 % хворих. Ще значніші зміни відбувалися за ХТ РЖГ у вмісті лейкоцитів. На середині курсу лікування майже в половині хворих (48 %) вміст лейкоцитів у крові мав відхилення 1-го (у 12 %) та 2-го (у 36 %) ступеня тяжкості ( $p < 0,05$ ). В подальшому зниження рівня лейкоцитів тривалої по звершенні ХТ. Він відповідав межах норми тільки у 8 % хворих ( $p < 0,05$ ), а у всіх інших був зниженим: у 48 % хворих — до 1-го, у 28 % — до 2-го ступеня, у 12 % — до 3-го і в 4 % — 4-го ступеня тяжкості. В останньому випадку зниження було настільки великим, що потребувало невідкладних терапевтичних заходів, оскільки становило загрозу для життя хворих.

Нудота як токсична реакція травного тракту відзначена в усіх без винятку хворих на введення

ХТ-засобів за схемою САР уже в середині курсу ХТ ( $p < 0,05$ ). У 80 % пацієнтів нудота мала тяжкість 1-го ступеня, а у 20 % — 2-го. До кінця 3-го циклу ХТ її тяжкість наростала і у частини хворих сягнула 3-го ступеня (у 4 %) та навіть 4-го (у 8 %), що потребувало додаткових супровідних терапевтичних заходів (антиеметики, інфузія рідини та парентеральне годування).

У 80 % хворих цієї підгрупи нудота на середині курсу ХТ не супроводжувалася блюванням, але у 20 % інших відмічалось у цей термін і блювання (у 16 % — 1-го ступеня тяжкості, а у 4 % — 2-го) ( $p < 0,05$ ). По завершенні ХТ блювання зареєстровано у 32 % хворих: у 24 % — 1-го, 4 % — 2-го та 4 % — 3-го ступеня тяжкості ( $p < 0,05$ ).

Крім нудоти та блювання у значної частини хворих на РЖГ, лікованих за схемою САР, розвивалася також діарея: у середині курсу ХТ — у 60 % хворих ( $p < 0,05$ ), а по його завершенні — у 64 %. В останній термін діарея у 8 % мала тяжкість 3-го ступеня, що значною мірою погіршувало якість життя хворих, обмежуючи можливість виконувати повсякденні функції, пов'язані із самообслуговуванням, та залишати помешкання навіть на короткий час (для амбулаторних хворих).

Стоматити, фарингіти та езофагіти однаково часто спостерігались у середині та наприкінці курсу ХТ у хворих цієї підгрупи, а їх частість була статистично вірогідною вже в перший термін обстеження — у середині лікування ( $p < 0,05$ ) і до кінця його проведення вона закономірно збільшувалася. Зростала також тяжкість цих проявів токсичності хемопрепаратів: у 16 % хворих зазначені форми епітелітів були 2-го ступеня тяжкості, а у 8 % — 3-го. Такі хворі потребували заходів терапевтичної допомоги.

Втрата маси тіла спостерігалась у частини хворих (36 %) вже в середині процесу лікування, причому у 28 % з них було зниження на рівні 1-го ступеня, а у 8 % — на рівні 2-го. До кінця лікування частина хворих із втратою маси тіла подвоїлась і склала 78 % від чисельності спостережуваної підгрупи. В цей термін кількість хворих з 2-м ступенем зниження маси зросла до 20 %, і крім того у 8 % хворих цей показник сягнув рівня 3-го ступеня.

Значними за ХТ раку жіночих геніталій були також тяжкість і частість алопеції. Часткова алопеція (1-й ступінь) спостерігалася у 20 % хворих підгрупи в середині курсу ХТ ( $p < 0,05$ ), по закінченні частість часткової алопеції зросла до 60 %, а у 20 % хворих алопеція стала суцільною (2-й ступінь тяжкості).

Вже в середині курсу ХТ раку жіночих геніталій у частини хворих (20 %) з'являються прояви гепатотоксичності застосовуваних ХТ-засобів — у крові підвищується вміст усіх вимірюваних факторів до рівня 1-го ступеня тяжкості ( $p < 0,05$ ). В подальшому прояви токсичності зростають за частістю, тобто виявляються у більшій частині лікованих хворих, порівняно з першим терміном дослідження, але тяжкість

функціональних розладів гепатоцитів статистично вірогідно не збільшується ( $p > 0,05$  порівняно в терміні «в середині» та «після» курсу ХТ).

До початку ХТ серед хворих даної підгрупи була зареєстрована аритмія (4 % хворих) та ішемія міокарда (до 20 %). У середині курсу лікування проявилася тенденція до збільшення частоти (і тяжкості) цих симптомів ураження серця, але це збільшення не було вірогідним ( $p > 0,05$ ). По завершенні 3 циклів ХТ частість і тяжкість аритмій та вишійої міокарда стали вищими ( $p < 0,05$ ). Аритмію 3-го ступеня відзначено у 4 % хворих, а ішемію міокарда такого ж ступеня — у 8 %.

До початку лікування 20 % мали також гіпертензію, яка у 16 % з них кваліфікувалась як 1-й ступінь тяжкості, а в 4 % — 2-й. У середині курсу ХТ серед лікованих артеріальна гіпертензія дещо збільшилася за частістю і тяжкістю, але це збільшення мало ознаки тенденції ( $p > 0,05$ ). Разом з тим, у іншій частині хворих (12 %) в цей термін відмічено гіпотензивну реакцію, яка теж не була значущою ( $p > 0,05$ ). Але наприкінці повного курсу ХТ і гіпертензивна і гіпотензивна реакції стали статистично значущими ( $p < 0,05$ ). Частіше відзначалася реакція гіпертензивного типу (82 % хворих), а за тяжкістю в 14 % випадків вона була класифікована як 3-й ступінь, та в 9 % — навіть 4-й ступінь (гіпертонічні кризи, що вимагали невідкладного терапевтичного втручання).

Токсична дія ХТ-препаратів, застосованих для лікування РЖГ, на серозні оболонки проявлялась як перикардіальні випоти (перикардити). У середині курсу ХТ перші ультразвукові прояви перикардіального випоту були зареєстровані у 20 % спостережуваних, але це було невірогідним ( $p > 0,05$ ). Наприкінці курсу ХТ частість перикардитів не збільшилась, але дещо зросла їх тяжкість: у 8 % випадків перикардіальний випіт було розцінено як перикардит 2-го ступеня тяжкості ( $p < 0,05$ ).

Поява у деякої частини хворих даної підгрупи (у 12 % від всієї чисельності) у середині ХТ-лікування флебітів за статистичним аналізом визнана як невірогідна ознака даного типу ускладнення ( $p > 0,05$ ), але до кінця курсу ХТ такі прояви зросли як за частістю (52 % хворих), так і за тяжкістю: крім ураження поверхневих вен (32 % хворих) констатувались також прояви ураження глибоких вен (3-й ступінь тяжкості ускладнення) у 20 % хворих ( $p < 0,05$ ).

Набряки на нижніх кінцівках як прояви серцево-судинної недостатності ще до початку лікування були виявлені у 8 % хворих. У середині лікування їх частість і тяжкість практично не змінилися ( $p > 0,05$ ). Деяке зростання частоти й тяжкості цього критерію наприкінці 3-го циклу ХТ можна розцінювати лише як тенденцію, оскільки воно незначуще ( $p > 0,05$ ).

Статистично вірогідні ( $p < 0,05$ ) ниркові розлади зафіксовані вже в середині курсу ХТ: дизурія 1-го ступеня виявлена у 24 % хворих, гематурія — у 16 %.

У подальшому прояви токсичності ХТ щодо нирок і сечових шляхів частішали і зростали за тяжкістю. Дизурія виявлялась у 60 % хворих досліджуваної підгрупи, з них 36 % віднесені до 1-го ступеня тяжкості, 20 % — до 2-го і 4 % — 3-го. Гематурія ж виявлена у 32 % хворих: у 20 % з них — 1-го ступеня і у 12 % — 2-го.

У хворих на РЖГ у процесі ХТ практично не спостерігалось нервових розладів типу атаксій чи афазій. Тільки головний біль істотно підвищувався за частотою і жорсткістю наприкінці курсу ХТ: до початку лікування на нього скаржилося 12 % хворих, у середині лікування — 28 % (у 24 % — головний біль 1-го ступеня тяжкості і в 4 % — 2-го,  $p > 0,05$ ), а по його закінченні — 36 %, з яких у 20 % — біль кваліфіковано як 1-й ступінь ускладнення, у 12 % — 2-й і в 4 % — 3-й.

У таблиці наведені результати порівняння токсичних проявів ХТ РГ та РЖГ у контрольній та основній групах хворих. Різниця значень критеріїв токсичності за їх тяжкістю та частотою зіставлялися за рівнем їх значущості  $\alpha$ , значення якої лежать у межах від 0 до 1. Нульове значення  $\alpha$  відповідає відсутності будь-якої різниці між даними у групах хворих, а 1 — безсумнівності відмінностей.

Як можна побачити з наведених даних, вміст гемоглобіну у крові хворих, що приймали альгігель протягом курсу ХТ, в середині лікування мало відрізнявся від цього показника хворих контрольної групи (величина  $\alpha$  для хворих з РГ і РЖГ відповідно дорівнювала 0,522 та 0,695). Але все ж наприкінці ХТ виявився цілющий вплив досліджуваного препарату на червоний росток кровотворення — токсичні зміни вмісту гемоглобіну у крові вірогідно були меншими (значення  $\alpha$  дорівнювало 0,912 та 0,966 відповідно для хворих з РГ та РЖГ).

Є підстави вважати, що такий «уповільнений» захисний ефект альгігелю на вміст гемоглобіну у крові лікованих хворих пов'язаний з відносно значним середнім часом життя еритроцитів (120 днів) і, як результат, інерційністю проявів покращення стану червоного ростка кровотворення в периферичній крові.

Аналогічна динаміка захисного впливу альгігелю виявлена щодо кількості тромбоцитів крові. В обох підгрупах хворих (на РГ та РЖГ), що приймали альгігель, його сприятливий вплив у середині курсу ХТ був малозначним ( $\alpha$  дорівнює 0,532 та 0,688 відповідно), але падіння їх кількості до кінця ХТ було безумовно меншим, або незначним за прийому альгігелю ( $\alpha = 0,952$  та 0,998 для хворих із РГ та РЖГ відповідно).

Можна сказати, що відносно вмісту у крові білих клітин ефект альгігелю виявився блискучим: протягом усього курсу лікування як хворих на РГ, так і РЖГ кількість лейкоцитів у периферичній крові, а також обох їх фракцій на фоні прийому альгігелю була вірогідно вищою, ніж у контрольній групі (значення  $\alpha$  в підгрупі хворих на РГ було уже в середині курсу ХТ — 0,928; 0,972 та 0,998 для лейкоцитів, гра-

нулоцитів та лімфоцитів відповідно, а для підгрупи хворих на РЖГ — 0,966; 0,920 та 0,907). По завершенні ХТ для всіх трьох показників і в обох підгрупах значення  $\alpha$  перевищувало 0,950.

Таким чином, констатуємо чіткий захисний ефект альгігелю за ХТ раку груді та жіночих геніталій на обидві ланки кровотворної системи.

Прояви токсичності ХТ злоякісних пухлин з боку травної системи у вигляді нудоти, блювання та діареї суб'єктивно сприймаються хворими як чи не найтяжчі, а інколи вони єдині стають причиною відмови від продовження лікування. Тому антиеметичні, тобто протинудотні та протиблювотні засоби мають велике значення в забезпеченні можливості проведення повноцінного (без зниження доз ХТ) та повного (без перерв) курсу ХТ злоякісних новоутворів.

Як демонструють дані таблиці, нудота, блювання та діарея з високою вірогідністю наприкінці курсу ХТ гальмуються прийомом альгігелю (значення  $\alpha$  лежать у межах від 0,950 до  $> 0,999$ ). Нудота вже в середині курсу лікування значно послаблена у хворих на РГ ( $\alpha = 0,984$ ) і дещо менше — у хворих на РЖГ ( $\alpha = 0,843$ ), а наприкінці курсу  $\alpha > 0,999$  для хворих з РГ і 0,993 для хворих з РЖГ. Дещо слабший ефект альгігелю стосовно частоти розвитку блювання у хворих обох підгруп у середині курсу ХТ, але наприкінці курсу він безперечно значний ( $\alpha$  дорівнює 0,950 та 0,953 відповідно для підгруп хворих за видом патології).

Значний антитоксичний ефект досліджуваного засобу виявляється за проявами діареї, що може бути пов'язаним з безпосередньою захисною дією альгігелю на слизову травного каналу. В обидва досліджувані періоди лікування — у середині та наприкінці — значущість різниці тяжкості та частоти діареї в контрольній та основній групах хворих висока ( $\alpha = 0,831$  та 0,953 для пацієнтів, які отримували лікування з приводу РГ, та 0,970 і 0,987 — для хворих на РЖГ).

Привертає також увагу тенденція більш значного ефекту альгігелю за цим критерієм при лікуванні за режимом ХТ раку жіночих геніталій: в середині лікування  $\alpha = 0,831$  та 0,970 відповідно в підгрупах з РГ та РЖГ, а наприкінці — 0,953 та 0,987.

Захисний ефект альгігелю на слизову оболонку травного тракту, що проявився у зниженні тяжкості діареї, закономірно виявляється також при безпосередній реєстрації частоти й тяжкості токсичного подразнення від ХП слизових ротової порожнини, глотки та стравоходу у вигляді стоматиту, фарингіту та езофагіту.

Частість стоматитів та фарингоезофагітів в основній групі хворих (на фоні прийому альгігелю) з високим рівнем значущості ( $\alpha = 0,950$  та 0,952 для стоматиту і 0,971 та 0,953 для фарингіту/езофагіту) нижче, ніж у контрольній наприкінці лікування. Невисокий рівень значущості відмінностей проявів подразнення слизових оболонок ротової порожнини, глотки і стравоходу в середині курсу ХТ пов'язаний

не з відсутністю захисного ефекту альгігелю в цей термін дослідження, а з повільним розвитком таких токсичних реакцій, унаслідок чого в обох групах мукозити досліджуваних регіонів були майже однакового ступеня за частістю і тяжкістю. Отже лише наприкінці ХТ міг проявитися цілющий ефект досліджуваного засобу.

Безумовно, як результат пом'якшення нудоти, зниження частоти блювання та випорожнення, зменшення подразнення слизових оболонок рота, глотки та стравоходу в лікованих хворих за умови прийому альгігелю вірогідно менше втрачалася вага тіла ( $\alpha = 0,975$  та 0,956 для хворих з РГ та РЖГ відповідно).

Прийом альгігелю був сприятливим також і щодо токсичності ХТ на шкіру: алопеція за умови прийому альгігелю була вірогідно слабшою, частіше волосся зберігалось без помітної втрати ( $\alpha = 0,998$  та 0,955).

Порівняння вмісту білірубіну, лужної фосфатази, АЛТ та АСТ в периферичній крові протягом ХТ РГ та РЖГ у групах без альгігелю та групах з прийомом альгігелю показало відсутність жодного позитивного впливу досліджуваного препарату на стан гепатоцитів. Для всіх критеріїв токсичності різниці між контролем і основними групами була незначущою ( $\alpha < 0,311$ ).

Не встановлено різниці в частоті та тяжкості перебігу аритмій та ішемії як проявів кардіотоксичної дії ХТ (показники значущості різниці цих проявів між основною і контрольною групами в обидва терміни спостереження були низькими —  $\alpha = 0,250$  та 0,100 для аритмій та 0,730 та 0,491 для ішемії міокарда). Разом з тим, реакція тонусу судин у вигляді артеріальної гіпертензії на ХТ істотно пом'якшувалась альгігелем наприкінці курсу ХТ.

Наприкінці ж курсу лікування вірогідно рідше за прийому альгігелю реєструвалися токсичні запалення перикарда та вен (перикардити та флебіти). Цей захисний ефект альгігелю аналогічний ослабленню токсичного запального ефекту ХП на слизові оболонки, що вже було відмічено вище. Але частота набряків протягом лікування онкологічних хворих контрольної та основної групи не відрізнялася, що, ймовірно, пов'язано з відносною рідкісністю цього ускладнення ХТ раку груді та жіночих геніталій.

Гематурія як прояв нефротоксичності хемопрепаратів, застосовуваних для стандартного лікування РГ та РЖГ, майже однаково часто проявлялася в обох групах хворих ( $\alpha$  дорівнювала 0,716 та 0,432 наприкінці ХТ в обох підгрупах відповідно). Разом з тим, відзначено з великою значущістю пом'якшення дизуричних проявів ( $\alpha = 0,948$  та 0,938 наприкінці ХТ-курсу), що необхідно віднести до істотного поліпшення якості життя хворого, позаяк дизурія суб'єктивно тяжко переноситься хворими (як і нудота і блювання).

Не встановлено різниці в частоті атаксій та афазій при прийомі альгігелю та без нього, і тільки в режимі лікування РГ на фоні прийому альгігелю

відмічена тенденція пом'якшення головного болю ( $\alpha = 0,841$ ).

Викладені фактичні дані, безперечно, свідчать про захисну дію альгігелю при його пероральному прийомі щодо кровотворної та травної систем за режиментів ХТ раку груди та жіночих геніталій. Прийом альгігелю в цих умовах вірогідно зменшує також прояви токсичних реакцій слизових (стоматит, фарингіт, езофагіт) та серозних (перикардит) оболонок і судин (флебіти).

Т.Є. Ткачук

Волинський обласний онкологічний диспансер

### Порівняння ефективності променевої терапії як єдиного методу та складової комбінованого лікування при III стадії раку жіночих зовнішніх статевих органів

### Comparison of efficacy of radiotherapy, the only method and a component in stage III genital cancer in women

Рак жіночих зовнішніх статевих органів у структурі онкогінекологічної захворюваності складає 5–8 %. Вибір раціональної лікувальної тактики у випадках раку вульви (РВ) становить одну з найскладніших проблем у зв'язку з тим, що переважна частина хворих розпочинає лікування при наявності місцевопоширеного злоякісного процесу, тобто у III та IV стадії захворювання.

Здійснити радикальне лікування на цій стадії перебігу карцином вульви вкрай важко, що пов'язано та поширеністю пухлинного процесу на момент виявлення захворювання з наявністю супутніх захворювань, які не дозволяють провести лікування у повному обсязі.

З огляду на низьку ефективність ПТ, застосованої як єдиний метод лікування при злоякісних новоутворах вульви, вкрай важливо визначити місце ПТ у комбінованому лікуванні цієї групи хворих. Проте це питання залишається дискусійним і потребує подальшого вивчення, що й зумовлює актуальність даної проблеми.

Метою дослідження стало порівняння ефективності при III стадії РВ при застосуванні ПТ як єдиного методу та у комплексному лікуванні.

Проведено лікування 84 хворих III стадії РВ. До I групи (39 осіб) включені пацієнтки, яким ПТ застосована як єдиний метод лікування. До II групи (45) включені пацієнтки, яким ПТ застосовували як складову комбінованого лікування, тобто ПТ вони отримували в післяопераційному періоді після виконання оперативного втручання — розширеної вульвектомії.

При дослідженні застосовані клініко-лабораторні, цитологічний, гістологічний та статистичний методи.

Нами обстежені і проліковані 84 хворих віком 48–85 років (табл. 1) з III стадією РВ за період 1992–2002 рр.

Таблиця 1

Розподіл хворих за віком

Вік хворих, р.	Кількість хворих, група	
	I	II
41–50	1/2,6	3/6,7
51–60	3/7,7	4/8,8
61–70	17/43,6	15/33,3
71–80	18/46,1	14/31,1
81–85	—	5/11,1
Разом	39/100	45/100

Переважає більшість (89,7 % у I групі та 75,5 % у II) були старші за 60 років; 46,1 та 42,2 % відповідно — старші за 70 років; а віком понад 80 років були 11,1 % пацієнток II групи.

За системою TNM (1997 р.) здійснювали визначення стадій злоякісного процесу (табл. 2).

Отже, у 28,2 I та 24,4 % хворих II групи не було ураження регіонарних лімфатичних вузлів (ЛВ). Поряд з цим, незалежно від розмірів первинної пухлини (від T1 до T3) у 71,8 та 75,6 % відповідно регіонарні ЛВ були уражені злоякісним процесом: при T1 відповідно 7,7 та 6,7 %, при T2 — 30,8 та 40,0 %, при T3 — 33,3 та 28,9 %. Ураження ЛВ було доведено цитологічним дослідженням пунктів у I групі, а у II завдяки їх видаленню під час оперативного втручання та гістологічному дослідженню, що і довело наявність N0 або N1.

Таблиця 2

Розподіл хворих за стадіями захворювання

Стадія TNM	Кількість хворих, група	
	I	II
T1N1M0	3/7,7	3/6,7
T2N1M0	12/30,8	18/40,0
T3N0M0	11/28,2	11/24,4
T3N1M0	13/33,3	13/28,9
Разом	39/100	45/100

Всім хворим було проведено морфологічне дослідження для визначення заключного діагнозу (табл. 3).

Таблиця 3

Результати гістологічного обстеження

Гістологічний діагноз, плоскоклітинний рак	Кількість хворих, група	
	I	II
З ороговінням	19/48,7	21/46,7
Зі слабковираженим ороговінням	8/20,5	9/20,0
Без ороговіння	12/30,8	15/33,3

Таким чином, плоскоклітинний рак з ороговінням мали переважна більшість пацієнток (відповідно 48,7 та 46,7 %); без ороговіння — відповідно 30,8 та 33,3 % і зі слабковираженим ороговінням — 20,5 та 20,0 % хворих.

Оскільки пацієнтки були переважно похилого та старечого віку, у них спостерігалися численні супутні соматичні захворювання (табл. 4).

Таблиця 4

Соматична патологія

Соматична патологія	Кількість хворих, група	
	I	II
Гіпертонічна хвороба	25/64,1	27/60,0
Стенокардія напруги	16/41,0	17/37,8
Птфс	15/38,5	19/42,2
Ожиріння	15/38,5	13/28,9
ВРВ	9/23,1	12/26,7
Цукровий діабет	8/20,5	9/20,0
ІХС із СН	8/20,5	10/22,2
Аритмії	7/17,9	11/24,4
ПДОА	7/17,9	11/24,4

Примітка. ПТФС — посттромбофлебійний синдром, ВРВ — варикозне розширення вен, ІХС із СН — ішемічна хвороба серця із серцевою недостатністю, ПДОА — первинний деформівний остеоартрит.

Це утруднювало лікування основного захворювання в обох групах та вимагало одночасної терапії супутньої патології. Перша група хворих, у яких єдиним методом лікування була ПТ (близькофокусна низьковольтна рентгенотерапія), отримала на первинну пухлину сумарну осередкову дозу (СОД) 30 Гр, на зони регіонарного метастазування СОД 40 Гр. Лікування супроводжувалося важкими променевими реакціями і ушкодженнями (радіоепітеліти, постпроменеві вульвіти, постпроменеві виразки). До 70–75 % карцином жіночих зовнішніх статевих органів виникає на фоні дистрофій епітелію вульви [1], що зумовлює раннє виникнення променевих ускладнень з тяжким перебігом та складну і тривалу корекцію.

У II групі ПТ застосовували як дистанційну гамма-терапію, і проводили після виконання основного оперативного методу лікування злоякісних пухлин вульви — розширеної вульвектомії.

Післяопераційну ПТ розпочинали після зняття швів, на 10–12-ту добу після операції. Опромінювання здійснювали паралельними протилежними полями від L5–S1 зверху, захоплюючи знизу пахвинну ділянку з розташованими там післяопераційними рубцями та проекцію розташування верхніх стегнових і клубових ЛВ. Розміри полів становили 14–15 × 16–18 см. Незважаючи на те, що наявність морфологічно доведеного N1 значно збільшує ймовірність ураження клубових ЛВ та враховуючи етапність регіонарного метастазування, клубову лімфаденектомію не виконували. З огляду на численні супутні патології, складність оперативного втручання, високий ризик післяопераційних ускладнень у хворих похилого та старечого віку, зону клубових лімфовузлів у післяопераційному періоді опромінювали методом ДГТ. Сумарна осередкова доза від ДГТ становила 42–

46 Гр за 20 фракцій. Ритм опромінювання 5 фракцій на тиждень (5-денне), разова осередкова доза (РОД) 2,0–2,5 Гр.

Дистанційне опромінювання супроводжувалося профілактикою променевих ускладнень: гострих (епітеліт, вульвіт) та пізніх (дерматофіброз). Всі хворі отримували аплікації метилурацилової мазі, компреси з димексидом. Для профілактики анемії, і особливо лейкопенії, призначали стимулювальні засоби, препарати заліза, імуностимулятори. Незважаючи на проведену профілактику, у хворих було діагностовано променеві реакції (табл. 5).

Отже кількість реакцій та ускладнень у хворих I групи перевершувала відповідні показники II групи, що пояснюється опромінюванням у I групі зони первинної пухлини, а не тільки зон регіонарних ЛВ, що хворі переносили тяжче внаслідок високої радіочутливості опромінюваних ділянок шкіри. Сухий дерматит виявлено в I групі у 74,4 %, у II — у 6,7 %, вульвіт відповідно у 94,9 та 0 %, цистит — 23,1 і 8,9 %, лейкопенію — 28,2 та 17,8 %.

Таблиця 5

Променеві реакції, виявлені у хворих

Променева реакція	Кількість хворих, група	
	I	II
Дерматит	29/74,4	3/6,7
Вульвіт	37/94,9	0/0
Цистит	9/23,1	4/8,9
Лейкопенія	11/28,2	8/17,8

Після отримання ПТ як єдиного методу лікування III стадії раку вульви трирічна виживаність становила 10,3. Після комбінованого лікування — 77,8 %. Внаслідок того, що хворі були переважно похилого та старечого віку та мали численні супутні захворювання, прогноз погіршувався через смертність від соматичної патології [2]. У I групі інтеркурентні захворювання стали причиною смерті у 2 (5,1 %), у II — у 7 (15,5 %) хворих.

Отже, застосування ПТ як єдиного методу лікування при III стадії раку вульви є низькоефективним і недоцільним. Призначення ПТ у комбінованому лікуванні III стадії злоякісних пухлин жіночих зовнішніх геніталій дозволяє поліпшити якість життя хворих, досягти їх стійкого одужання та підвищити трирічну виживаність. Як альтернативу клубовій лімфодисекції, яка значно підвищує ризик оперативного втручання і виникнення післяопераційних ускладнень, доцільно застосовувати ПТ на ділянки клубових ЛВ.

## Література

1. Ткачук Т.Є. // Вісн. асоціації акуш.-гінекол. Укр. — 2001. — №2. — С. 38–42.
2. Balat O., Edwards C., Verschraegen C. et al. // Eur. J. Gynecol. Oncol. — 2000. — Vol. 21. — P. 426–429.

И.К. Тлепшуков, М.В. Балуда,  
А.Ф. Цыб, В.В. Опрышко

*Медицинский радиологический научный центр  
РАМН*

*(Обнинск, Россия),*

*Московский государственный медико-  
стоматологический университет (Россия),*

*Крымский государственный медицинский  
университет (Симферополь)*

## **Антикоагулянтная терапия в онкологии:**

### **недооцененная проблема**

### **Anticoagulant therapy in oncology: underevaluated problem**

Сто сорок лет врачам известно о существовании связи между тромбозом и раком [1]. Однако, несмотря на достижения современной онкологии, тромбозы остаются второй ведущей причиной смертности онкологических больных [2], а каждый седьмой онкологический больной умирает не от злокачественного новообразования, а от тромбоза [3].

Механизм развития тромбозов у онкологических больных сложен, многокомпонентен и пока полностью не расшифрован. Известно, что нарушение гемостатического гомеостаза является компонентом патогенеза опухолевой болезни, оказывающим непосредственное влияние на процессы роста и метастазирования злокачественных новообразований, а также на неопластический ангиогенез [4]. Выраженность нарушений гемостатического гомеостаза у больных раком может варьировать от изменения лабораторных показателей, указывающих на внутрисосудистую активацию системы гемостаза, до манифестации массивной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) или диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, представляющих серьезную угрозу жизни больных [5].

Тромбозы у больных раком могут быть венозными и артериальными. По не выясненным пока причинам венозные тромбозы у онкологических больных развиваются значительно чаще артериальных [6]. Наиболее часто у онкобольных возникает венозный тромбоз (ВТЭ). В основном тромбозы при раке локализуются в глубоких венах нижних и верхних конечностей, могут мигрировать по поверхностным венам всего тела, обтурировать сосуды, снабжающие кровью органы брюшной полости, церебральный синус, располагаться на клапанном аппарате сердца и т.д. [7,8]. Клинические признаки ВТЭ обнаруживаются у 15–20 % онкологических больных, однако эта цифра существенно увеличивается, если учитывать субклиническую симптоматику венозного тромбоза [9].

Приблизительно в 25 % случаев ВТЭ у онкобольных тромбозы рецидивируют, они резистентны к терапии непрямыми антикоагулянтами. На основании данных системы Medicare (США) было убедительно показано, что конкуренция венозного тромбоза

и рака увеличивает смертность больных в стационаре и существенно сокращает продолжительность жизни онкологических больных [10].

Развитие ВТЭ может предшествовать установлению онкологического диагноза. Показано, что в течение первого года после возникновения неспровоцированного (идиопатического) венозного тромбоза диагноз рака устанавливается приблизительно у 10 % больных [11]. Стандартизованный коэффициент частоты обнаружения рака в течение 1 года после ВТЭ составляет 2,2–4,4, то есть риск возникновения онкологического заболевания у больных идиопатическим ВТЭ в среднем в 3 раза выше, чем у населения в целом. При этом повышенный риск заболеваемости раком сохраняется на протяжении 10 лет после тромботического эпизода [12]. Тем не менее на сегодняшний день превалирует мнение, что экстенсивный поиск скрытых опухолей у больных идиопатическим ВТЭ нецелесообразен [13].

Предполагается, что наибольшим тромбогенным потенциалом обладают злокачественные опухоли головного мозга, яичников, поджелудочной железы и легких. Однако чаще всего практические врачи встречаются с венозным тромбозом у больных раком легкого, толстой кишки, грудной железы и простаты, что обусловлено распространенностью указанных локализаций рака в общей популяции [14].

Развитие венозного тромбоза оказывает существенное влияние на течение и исходы опухолевой болезни. В большом эпидемиологическом исследовании было установлено, что однолетняя выживаемость онкобольных с венозным тромбозом составляет всего 12 %, в отличие от 36 % выживаемости больных раком без ВТЭ [15]. Столь неблагоприятный прогноз может быть связан с тем, что злокачественные опухоли у онкологических больных с ВТЭ особенно агрессивны.

Существуют отличия в способности различных опухолей индуцировать тромбозы, однако тромбогенный потенциал опухолей также зависит от стадии и распространенности заболевания, иммобилизации пациента, от вида и интенсивности проводимого противоопухолевого лечения. Так, после хирургического вмешательства у онкологических больных риск развития тромбоза глубоких вен в 2 раза, а тромбоэмболии легочной артерии в 3 раза выше, чем у неонкологических больных [16]. Некоторые химиотерапевтические препараты и их комбинации существенно увеличивают частоту развития тромбозов у онкологических больных. Например, при проведении химиотерапии рака грудной железы пятью препаратами частота тромбозов возросла на 18 % [17]. Цисплатин, эпозид, гормональные (медоксипрогестерона ацетат и тамоксифен) и многие другие химиотерапевтические препараты являются факторами, способствующими развитию венозного тромбоза при их применении [18]. Недавно завершённые клинические исследования указывают на высо-

## Литература

кую частоту развития венозных тромбозов при использовании антиангиогенных препаратов — талидомида, ингибиторов сосудистых факторов роста или их рецепторов [19, 20]. Для проведения инфузионной химиотерапии онкологическим больным необходим длительный доступ к центральным венам. При этом установка центральных катетеров у таких больных в 17–62 % случаев осложняется развитием тромбозов глубоких вен и тромбозом болей [21]. Результаты клинических исследований также показывают, что при проведении радиотерапии злокачественных опухолей частота развития тромбозов увеличивается в 1,5–2,2 раза [22–24]. Свой вклад в развитие тромбозов у онкологических больных вносят сепсис и венозный стаз вследствие иммобилизации или давления, оказываемого опухолью на кровеносные сосуды.

Накопленные экспериментальные и клинические данные указывают на то, что антикоагулянты могут обладать противоопухолевым действием [25]. Результаты нескольких метаанализов показали, что использование нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов для профилактики ВТЭ уменьшает смертность онкологических больных, что не может быть объяснено только предупреждением фатальных исходов ТЭЛА [26–29]. VonTempelhoff и соавт. обнаружили существенное увеличение двухлетней выживаемости больных раком грудной железы и опухолями таза, которые профилактически получали низкомолекулярный гепарин [30]. Однако ни одно из указанных исследований не имело своей первичной целью изучение влияния антикоагулянтов на выживаемость онкологических больных. Первым рандомизированным, плацебо-контролируемым клиническим исследованием по изучению влияния низкомолекулярного гепарина (дальтепарина) на выживаемость больных с распространенными опухолями явилось исследование FAMOUS [31]. В нем 385 больным злокачественными новообразованиями назначали дальтепарин или плацебо в течение 1 года. Различий в выживаемости больных с распространенными злокачественными опухолями, получавших указанные вещества, обнаружено не было. Однако зарегистрировано статистически значимое увеличение однолетней выживаемости в подгруппе больных раком с более благоприятным прогнозом.

Необходимо заключить, что у онкологических больных часто возникают тромбозы, существенно влияющие на течение и исход онкологических заболеваний, снижающие качество жизни больных. Несмотря на достаточное количество имеющихся доказательств, онкологи недооценивают масштабности указанной проблемы и ее социальной значимости [32]. Таким образом, в тактику лечения больных злокачественными новообразованиями необходимо обязательно включать мероприятия по профилактике тромбозов.

1. Trousseau A. *Phlegmasia alba dolens. Clinique Medicale de l'Hotel-Dieu de Paris.* — Paris, France: J.B. Balliere et Fils, 1865. — P. 654–712.
2. Donati M.B. // *Haemostasis.* — 1994. — Vol. 24. — P. 128–131.
3. Shen V, Pollak E. // *South Med. J.* — 1980. — Vol. 73. — P. 841–843.
4. Балуда В.П., Балуда М.В., Тлепушук И.К., Цыб А.Ф. *Рак и тромбоз.* — М. — Обнинск, 2001. — 153 с.
5. Colman R.W., Rubin R.N. // *Semin. Oncol.* — 1990. — Vol. 17. — P. 172–186.
6. Rickles F.R., Edwards R.L. // *Blood.* — 1983. — Vol. 62. — P. 14–31.
7. Sack G.H., Levin J., Bell W.R. // *Medicine (Baltimore).* — 1977. — Vol. 56. — P. 1–37.
8. Deppisch L.M., Fayemi A.O. // *Am. Heart J.* — 1976. — Vol. 92. — P. 723–729.
9. Jonson M.J., Sproule M.W., Paul J. // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.).* — 1999. — Vol. 11. — P. 105–110.
10. Levitan N., Dowlati A., Remick S.C. et al. // *Medicine.* — 1999. — Vol. 78. — P. 285–291.
11. Lee A.Y., Levine M.N. // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 117–121.
12. Baron J.A., Gridley G., Weiderpass E. et al. // *Lancet.* — 1998. — Vol. 351. — P. 1077–1080.
13. Fennerty T. // *B.M.J.* — 2001. — Vol. 323. — P. 704–705.
14. Thodiyil P.A., Kakkar A.K. // *Thromb. Haemost.* — 2002. — Vol. 87. — P. 1076–1077.
15. Sorensen H.T., Mellekjaer L., Olsen J.H., Baron J.A. // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 1846–1850.
16. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A. et al. *Prevention of venous thromboembolism. Seventh ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy.* Chest. — Inpress, 2004.
17. Goodnough L.T., Saito H., Manni A. et al. // *Cancer.* — 1984. — Vol. 54. — P. 1264–1266.
18. Levin M.N., Rickles F.R. // *Haemostasis.* — 1998. — Vol. 28, suppl. 3. — P. 43–49.
19. Marx G.M., Steer C.B., Harper P. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20. — P. 1446–1448.
20. Urbauer E., Kaufmann H., Nosslinger T. et al. // *Blood.* — 2002. — № 99. — P. 4247–4248.
21. Anderson A.J., Krasnow S.H., Boyer M.W. et al. // *Chest.* — 1989. — Vol. 95. — P. 71–75.
22. Holm T., Singnomklao T., Rutqvist L.E., Cedermark B. // *Cancer.* — 1996. — Vol. 78, № 5. — P. 968–976.
23. Graf A.H., Graf B., Traun H., Staudach A. // *Gynakol. Geburtshilfliche Rundsch.* — 1996. — Vol. 36 (1). — P. 37–39.
24. Brandes A.A., Scelzi E., Salmistraro G. et al. // *Eur. J. Cancer.* — 1997. — Vol. 33, № 10. — P. 1592–1596.
25. Zacharski L.R., Ornstein D.L. // *Thromb. Haemost.* — 1998. — Vol. 80. — P. 10–23.
26. Gould M.K., Dembitzer A.D., Doyle R.L. et al. // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 130. — P. 800–809.
27. Lensing A.W., Prins M.H., Davidson B.L., Hirsh J. // *Arch. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 155. — P. 601–607.
28. Siragusa S., Cosmi B., Piovella F. et al. // *Am. J. Med.* — 1996. — Vol. 100. — P. 269–277.
29. Hettiarachchi R.J., Smorenburg S.M., Ginsberg J. et al. // *Thromb. Haemost.* — 1999. — Vol. 82. — P. 947–1052.
30. Von Tempelhoff G.F., Harenberg J., Niemann F. et al. // *Int. J. Oncol.* — 2000. — Vol. 16. — P. 815–824.
31. Kakkar A.K., Kadziola Z., Williamson R.C.N. et al. // *Blood.* — 2002. — Vol. 100. — P. 557.
32. Kakkar A.J., Levin M.N., Pinedo H.M. et al. // *The Oncologist.* — 2003. — Vol. 8. — P. 381–388.

А.А. Трапезникова, А.В. Важенин,  
Е.Ю. Кандакова

*Челябинский областной онкологический  
центр — проблемная  
научно-исследовательская лаборатория  
«Радиационная онкология»  
ЮУНЦ РАМН,*

*Челябинская государственная медицинская  
академия,*

*Уральская государственная медицинская  
академия дополнительного образования  
(Челябинск, Россия)*

## **Роль лучевой терапии в оказании паллиативной помощи больным с метастатическим поражением головного мозга**

### **The role of radiation therapy in palliative treatment for brain metastases**

Прогресс современной онкологии способствует продлению жизни больных с генерализованной формой опухолевого процесса. Одной из важнейших проблем современной онкологии является метастатическое поражение головного мозга — наиболее опасное осложнение, которое при отсутствии специфического лечения быстро приводит к смерти.

Проблема лечения нейроонкологических пациентов существует давно, но лишь с появлением компьютерной томографии появились новые решения, сделан качественный шаг вперед как в плане диагностики, так и лечения. Но тем не менее актуальность этой проблемы возрастает, и в первую очередь, в связи с ростом заболеваемости населения злокачественными опухолями. Так, по Челябинской области в 2001 году зарегистрировано 12364 заболевания злокачественными новообразованиями, что в целом по области составило 352,5 случая на 100 тыс. населения, в 2002 году — 363,7, а в 2003-м — 371,07 случая на 100 тыс. населения. Заболеваемость злокачественными опухолями нервной системы среди всей онкопатологии, по данным разных авторов, составляет 6—8,6 %. Среди всех внутричерепных новообразований на долю метастазов в мозг, по современным данным, приходится от 3,2—4,6 до 14,2—40 %.

Известно, что чаще злокачественные опухоли метастазируют в головной мозг гематогенным путем. Метастазы данной локализации встречаются преимущественно у больных раком легкого, грудной железы, почки, предстательной железы, лимфомой и меланомой.

За последние 10 лет благодаря бурному развитию метода томографии диагностика объемных образований головного мозга поднялась на качественно новый уровень. Точность таких исследований достигает 96—98 % и позволяет судить о локализации, распространенности, объеме процесса, а также достоверно предполагать его природу. Но, несмотря на развитие диагностической техники, первое и часто решающее слово остается за клиницистами.

Общие принципы лечения метастазов злокачественных опухолей в головном мозге так же, как и лечение новообразований вообще, направлены на эффективное воздействие на первичную опухоль, метастатическую опухоль в головном мозге и общее состояние организма в целом. В настоящее время основным методом лечения является лучевая терапия (ЛТ). Однако единого мнения о методах облучения и фракционировании дозы при лечении таких больных не существует; продолжаются поиски оптимальных режимов фракционирования выявленных метастазов в головной мозг.

Короткая продолжительность жизни, противоречивые данные о лечении больных с метастазами в головной мозг, мультицентричный характер поражений вынуждают к поискам схем лучевого лечения и способов улучшения качества жизни данной группы пациентов.

В ЧООД в период 2000—2003 гг. проведен ретроспективный анализ лечения 89 пациентов с диагнозом метастатического поражения головного мозга, из них 21 (23,6 %) больной получал симптоматическое лечение; у 63 (70,7 %) ЛТ использовали в самостоятельном варианте. Облучение всего мозга проведено 63 (70,7 %) пациентам, из них в сочетании с локальным воздействием на метастаз — 28 (31,5 %). При распределении по возрасту и полу основную часть больных составили мужчины (68,3 %), женщин оказалось 31,6 %, их средний возраст — 52 года. У 31 пациента (31,60 %) был рак легкого, у 14 (15 %) — рак грудной железы, у 10 (11,6 %) — рак почки, у 4 (5 %) — меланома, у 18,3 % первичный очаг не выявлен, 15 % составили пациенты, отнесенные к группе «прочие» (опухоль матки, глотки, желудка, прямой кишки). В 41 % случаев первичная опухоль была пролечена по комбинированным программам, в 31,6 % лечение первичного очага не проводилось, у остальных больных первичный очаг не был выявлен. У 56 (62,6 %) пациентов метастазы в мозг были единственным проявлением диссеминации процесса, а у 33 (37,4 %) метастатическое поражение головного мозга сочеталось с другими отдаленными метастазами (легкие, печень, кости). В 64 (72 %) случаях имелись признаки множественного поражения, в 25 (28 %) поражение мозга было солитарным.

Клинические проявления метастатического поражения зависят от локализации, величины и количества таких очагов. На первый план выходят общемозговые симптомы: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, психические нарушения, изменения глазного дна. В нашем исследовании первым симптомом у 72 пациентов (80,8 %) стала головная боль, у 47 (52,8 %) — головокружение и диплопия. Наличие очаговой симптоматики зависело от локализации метастатического очага и непосредственного его воздействия на определенные отделы головного мозга. Преобладание сухожильных рефлексов на стороне, противоположной опухоли, наблюдалось у

90 % больных. Двигательные нарушения имели место так же часто — у 26,4 % больных.

У всех обследованных диагноз метастазов в головной мозг выставлен на основании неврологических жалоб, осмотра невропатолога, окулиста, подтвержден рентгеновской компьютерной или магнитнорезонансной томографией. В момент постановки диагноза тактика дальнейшего лечения определялась общим состоянием пациента — выраженностью общемозговых симптомов, характером интракраниального поражения (размер, число, локализация), клиническими проявлениями со стороны первичного очага, распространенностью опухолевого процесса (экстракраниальные метастазы), наличием признаков осложненных метастазов (распад, некроз, кровоизлияние), характеристиками предшествующего периода.

Лучевую терапию проводили с двух встречных полей с расчетом дозы на середину объема, на гамма-терапевтических аппаратах РОКУС-АМ, «Луч», линейных ускорителях SL-15, SL-20 под «прикрытием» кортикостероидных гормонов. Дозы и способ введения зависели от общего состояния больного и внутричерепной гипертензии. В случаях тяжелого исходного состояния пациента лучевому лечению предшествовала медикаментозная терапия (кортикостероиды + диуретики) в течение 2–3 дней, что позволило улучшить неврологический статус и выполнить программу лечения (в частности облучения) без перерывов. В исследовании в 90 % случаев использовали гормональную терапию — дексаметазон, в 73 % — только диуретики, 51 % — антиконвульсанты, а также сосудистые, седативные и прочие препараты.

При солитарных метастазах и отсутствии поражения других органов ЛТ проводили с РОД = 2 Гр, 15 фракций, затем локально дозу доводили до 60 изоГр. При более распространенных формах с наличием экстракраниальных метастазов РОД = 3 Гр, 10 фракций до СОД 30 Гр. В зону облучения на первом этапе включали весь объем мозга, так как не исключено наличие микродиссеминатов.

У 18 больных лечение прервано на дозе 16–26 Гр в связи с ухудшением состояния. У 3, получивших 1 сеанс ЛТ (РОД 3 Гр), наблюдалось усиление неврологических нарушений, которые купировались увеличением дозы гормонов и перерывом в лечении. У всех пациентов при СОД 20–30 Гр наблюдалась эпилепсия.

У всех закончивших лечение достигнуто клиническое улучшение — регресс неврологических нарушений. В группе больных, получивших комбинированное лечение — 5 (5,7 %) пациентов, продолжительность жизни составила 7–11 месяцев, у получивших только лучевое лечение — 63 (70,7 %), — 4–6 месяцев, среди получивших симптоматическую терапию — 21 (23,6 %), она не превысила 1–2 месяцев.

Таким образом, показанием к ЛТ является наличие метастатического очага в головном мозге, противопоказанием — терминальные состояния, наличие

тяжелой соматической патологии и осложненных метастазов.

Полноценное и направленное обследование у всех онкологических пациентов с церебральной симптоматикой неясного генеза, а также активная тактика (особенно на первом этапе) с использованием полного арсенала симптоматических и неврологических медикаментозных средств позволяет провести дальнейшее специфическое паллиативное лечение.

Применение ЛТ у больных с метастатическим поражением головного мозга существенно улучшает результаты лечения, снимая тяжелые симптомы компрессии и гипертензии головного мозга, особенно при использовании нетрадиционных режимов фракционирования, которые существенно увеличивают продолжительность жизни и ремиссии при лечении метастазов данной локализации. Комплексное применение ЛТ, химио- и гормонотерапии позволяет улучшить качество и продолжительность жизни больных.

Н.В. Федорова, А.В. Важенин,  
С.В. Яйцев, Е.Ю. Кандакова

*Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Радиационная онкология и ангиология» ЮУНЦ РАМН (Челябинск, Россия),*

*Челябинский областной онкологический диспансер*

### **Место лучевой терапии в лечении больных с метастатическим поражением лимфоузлов шеи при невыявленном первичном очаге** **The role of radiotherapy in treatment for metastases to cervical nodes in unknown primary focus**

Нами проанализированы 100 амбулаторных карт больных (76 мужчин и 24 женщины) с изолированным поражением лимфоузлов шеи. Средний возраст — 56,5 года.

Диагноз: метастазы рака в лимфоузлы шеи. Первичный очаг не выявлен, диагноз поставлен больным после проведения диагностических обследований, входящих в обязательный перечень (осмотра онколога и ЛОР-врача, ларингоскопии, рентгенографии органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, щитовидной железы, а также ФГС, ФКС и осмотра гинеколога у женщин). По специальным показаниям выполнялись фиброларингоскопия с биопсией из носоглотки, рентгенография носовых пазух, сцинтиграфия щитовидной железы, томография гортани, рентгеноскопия желудка, ирригоскопия, КТ головного мозга, МРТ и др.

Цитологическое исследование проводилось 84 (84 %) больным и в 64 (76 %) случаях было информативным. Согласно заключению цитолога, комплек-

сы раковых клеток обнаружены в 37 (58,7 %), недифференцированный рак — в 10 (15,8 %), подозрение на метастазы злокачественной опухоли — в 17 (27 %) случаях.

Биопсия проведена 74 (74 %) пациентам. Полученные данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

*Гистологическое строение метастатических опухолей*

Гистологическое заключение	Количество	
	абс.	%
Аденокарцинома	6	8,1
Плоскоклеточный рак	40	54,0
Недифференцированный рак	10	13,5
Меланома	4	5,4
Опухоли другого строения	14	19,0

Таким образом, плоскоклеточный рак встречался в 40 (54,0 %) случаях, из них низкодифференцированный — у 10 (13,5 %) умереннодифференцированный — у 17 (23,0 %), высокодифференцированный — у 4 (5,4 %) и плоскоклеточный рак без указания степени дифференцировки — у 9 (12,2 %); аденокарцинома — в 6 (8,1 %) случаях; недифференцированный рак — в 10 (13,5 %); меланома — в 4 (5,4 %) и другие гистологические формы новообразований (саркома, рак альвеолярного строения, мелкоклеточный рак, лимфогранулематоз, переходноклеточный рак, шваннома и др.), встречающиеся в единичных случаях, выявили у 14 (19,0 %).

После всестороннего обследования из группы наблюдения были исключены пациенты с лимфомами, а также больные, имеющие отдаленные метастазы (2 % пациентов). При этом 83 % (81) больных получили специальное лечение по поводу метастатического поражения лимфоузлов шеи. Лучевая терапия (ЛТ) проведена 37 (37,5 %) (табл. 2), в эту группу не включены лица, не получившие лечебную дозу облучения по причине распада опухоли, ухудшения общего состояния, прогрессирования процесса. Лечение проводилось ЛУЭ Philips SL-15, SL-20 (с использованием энергии пучка 6 МэВ), на гамма-терапевтических аппаратах и в центре нейтронной терапии (энергия пучка 10–12 МэВ). Применялись различные режимы фракционирования: разовые дозы — 2 Гр; 2 и 3 Гр; 1,8 и 2 Гр; 4 и 2 Гр. Самостоятельную ЛТ выполняли непрерывным курсом до СОД 50–55 изоГр или расщепленным курсом до СОД 60–68 изоГр. Непосредственные результаты ЛТ отражены в табл. 2. Сочетание хирургического и лучевого методов использовали у 18,2 % (18), хирургическое лечение провели 10,1 % (10), химиотерапевтическое — 5 % (5), химиолучевое — 8,2 % (8), комплексное — 4 % (4) больных.

В дальнейшем при динамическом наблюдении первичный очаг выявлен у 30 (30,6 %) больных в сроки от 15 дней до 1 года (в среднем 2,7 мес.). Из них,

Таблица 2

*Непосредственные результаты лучевой терапии*

Прогрессир.	Без эффекта	Менее 10 %	10–25 %	25–50 %	50–90 %	100 %
1 (2,7 %)	2 (5,4 %)	6 (16,2 %)	5 (13,5 %)	11 (29,8 %)	4 (10,8 %)	8 (21,6 %)

в глотке — у 40 % (12) больных, в щитовидной железе — у 16,6 % (5), в легком — у 10 % (3), в желудке — у 10 % (3) и по 1 случаю — языке, гортани, слизистой полости рта, нижней челюсти, предстательной железе, околоушном пространстве, прямой кишке.

Таким образом, у 20 (66,7 %) больных первичный очаг локализовался в области головы и шеи, а у 10 (33,3 %) — в органах, расположенных ниже ключиц. После выявления первичного очага 24 (80 %) пациентам проводилось специальное лечение, а 6 (20 %) — симптоматическое по поводу распространенности процесса, тяжелого общего состояния больного или из-за его отказа от лечения.

Общая выживаемость в зависимости от полученного лечения: при лучевой терапии — 11 мес., комбинированном лечении — 24, хирургическом методе — 8,2, химиотерапии — 9, комплексном лечении — 20, сочетании лучевого и химиотерапевтического методов лечения — 7,6, без специального лечения — 3,3 мес.

Таким образом, при лечении метастазов злокачественных опухолей в лимфоузлы шеи при невыявленном первичном очаге можно получить удовлетворительные результаты при правильно подобранном специальном лечении. Лучшие показатели общей выживаемости зарегистрированы у больных, получивших комбинированное (24 мес.) и лучевое (11 мес.) лечение.

В дальнейшем мы планируем проводить анализ тактики лечения в зависимости от стадии и локализации метастатически пораженного лимфоузла шеи. Полученные результаты будут представлены в наших последующих публикациях.

М.І. Хворостенко, І.М. Кіхтенко,  
О.П. Мазур, М.Б. Завізіон,  
Т.Л. Бердова, В.В. Гончар

*Дніпропетровська державна медична академія*

**Шляхи зменшення негативної дії  
радіації у променевої терапії  
онкологічних хворих**

**Ways to improve negative radiation  
effect of radiation therapy in cancer  
patients**

Результати комбінованого та комплексного лікування онкологічних хворих, незважаючи на сучасні досягнення медицини, залишаються незадовільними. Головним чином це пов'язано із існуючою концепцією променевої терапії (ПТ), що передбачає вимушене

підведення до новоутворів доз у 1,5 разу нижчих за необхідні для цілковитої ерадикації пухлини. Причина цього — неминуче травмування радіоактивним випроміненням здорових тканин навколо пухлини із розвитком променевих ушкоджень (ПУ). Тому пошук засобів, що дозволили б зменшити негативну дію радіації, залишається надзвичайно актуальним.

Найраціональніший шлях розв'язання цього завдання, як бачиться, полягає в комплексному підході, що дозволяє зменшити радіочутливість нормальних тканин і прояви ПУ.

Ми вивчали можливості магнітолазерного (МЛ) випромінення як ймовірного засобу для зменшення проявів негативної дії радіації при ПТ онкологічних хворих.

У багатьох спеціалізованих клініках різних країн застосовують МЛ-терапію для підвищення ефективності комбінованого і комплексного лікування онкологічних хворих за рахунок зменшення проявів ПУ.

Разом з тим, різними авторами описані однакові біологічні ефекти, викликані магнітними полями, відмінними за індукцією на порядки. Ці ефекти отримані за допомогою апаратних засобів, у яких значення індукції поля на відстані декількох сантиметрів від поверхні випромінювача мало відрізняються від нуля.

Все це призводить до того, що як рекомендації щодо клінічного застосування змінного магнітного поля (ЗМП), так і результати його використання за допомогою відомих промислових магнітотерапевтичних пристроїв складно тлумачити.

Ми вивчали можливості підвищення ефективності лікування пізніх ПУ м'яких тканин у онкологічних хворих на основі методу селективної МЛ-терапії.

Основні задачі дослідження полягали: у визначенні експериментальним шляхом характеристик змінного електромагнітного поля, які викликають оптимальний біологічний ефект при прямій дії на тканинній структурі; оцінці радіонуклідним методом змін мікроциркуляції тканин ПУ, які відбулися внаслідок проведення МЛ-терапії; визначенні змін з боку больового синдрому, дистального набряку, артрозоартриту і променевого плекситу при МЛ-терапії пізнього ПУ; розробці методики МЛ-терапії місцевих ПУ і викликаних ними ускладнень, оцінці отриманих результатів та визначенні показань і протипоказань до МЛ-терапії.

Задачу з визначення оптимальних біологічно активних характеристик ЗМП розв'язали в ході експерименту на лабораторних тваринах, в якому вивчали зміни функції поперечно-смугастого м'яза — скоротності (латентного періоду, тривалості й амплітуди потенціалу дії та інших складових), за прямої дії на литковий м'яз магнітного поля з відомими значеннями індукції.

В результаті було визначено, що поле з осередковим значенням магнітної індукції 5–60 мТл викликає зміну функціональної активності клітин окремої тканинної структури живого організму в широкому діапазоні — від стимуляції до пригнічення [1, 2].

Серійні пристрої для магнітотерапії не дозволяють

створити відносно однорідне за індукцією магнітне поле на значній віддалі від поверхні випромінювача. В результаті нового технічного рішення, підтвердженого Патентом України № 512 «Апарат для магнітотерапії УДМ-1», цей недолік широко вживаного магнітотерапевтичного апарата «Полюс-1» було усунуто без зміни його конструкції [3].

З 1988 року МЛ-терапія проведена у 193 хворих з пізніми ПУ після комбінованого і комплексного лікування раку грудної залози, шийки матки та інших локалізацій, ускладнених больовим синдромом, лімфостазом, артрозоартритом, плекситом на боці опромінювання. При виявленні продовження пухлинного процесу хворих виключали з груп спостереження. В подальшому всім їм за показаннями проводили спеціальне лікування.

Розподіл хворих за основними синдромами був таким: фіброз і біль спостерігалися в усіх хворих, артроз великих суглобів — у 128; лімфостаз — у 167; плексит — у 103.

Для визначення змін, які відбуваються в тканинах при променевому фіброзі в процесі МЛ-терапії, був обраний метод радіонуклідного дослідження мікроциркуляторного русла. Він забезпечує об'єктивну оцінку і обраний тому, що з його допомогою можна оцінити ступінь впливу МЛ-випромінення на основну ланку патогенезу ПУ — дефіцит мікроциркуляції. Для реєстрації застосовували фотоемісійний томограф ГКС 301-Т («Тамара»).

Ступінь тяжкості больового синдрому оцінювали залежно від необхідності та виду використовуваного знеболювального засобу. Біль легкого ступеня тяжкості спостерігався у 95 хворих; середнього — у 78; тяжкого — у 20.

Для оцінки лімфостазу застосовували класифікацію, запропоновану І.С. Селівановим (1985). Дистальний набряк верхньої кінцівки різних ступенів тяжкості мав місце в 122 хворих; нижньої — в 42.

Ступінь тяжкості артрозоартриту оцінювали за збереженням функціональної активності в плечовому і тазостегновому суглобах, шляхом обчислення відсотка збереженого об'єму руху на боці ураження. За 100 % приймали максимальний кут підйому і відведення кінцівки, суглоб якої був на протилежному боці від зони опромінювання.

Коли об'єм руху в суглобі на боці ураження перевищував 80 % порівняно з контралатеральним, випадок відносили до першого ступеня, коли об'єм руху тут становив 80 % — до другого, коли був менше 50 % — до третього. Так, легкий ступінь спостерігався у 46 хворих; середній — у 54; тяжкий — у 28.

Прояв променевого плекситу оцінювали за неврологічними змінами в пошкодженій кінцівці: як перший ступінь — за наявності болю в кінцівці із зміною чутливості пальців; другий — у разі парестезії пальців, кисті або кінцівки із зниженням об'єму довільних рухів в її сегментах; третій — при парезі. Пацієнтів з променевим плекситом розподілили таким чином: 1-й ст. — 55 осіб; 2-й — у 40; 3-й — 8.

Магнітотерапію проводили протягом 10–15 хв двома зустрічними полями з індукцією магнітного поля в центрі змінених тканин 12–30 мТл, синусоїдальним струмом, частотою 50 Гц. Потенціювали дію змінного магнітного поля низькоенергетичним інфрачервоним лазерним випроміненням напівпровідникового лазера «Узор». Опромінювали в імпульсному режимі, з потужністю одного імпульсу 2 Вт і частотою 1500 Гц по 2 хв на кожне поле. Курс лікування складався з 20–45 сеансів МЛ-терапії. У хворих на рак грудної залози в зону дії включали пахові, піді надключичні ділянки; у пацієнток після ПТ раку шийки матки — пахово-стегнові ділянки, клубові та сакральну; при інших локалізаціях — видимі фіброзні зміни тканин.

При радіонуклідному дослідженні мікроциркуляції тканин ПУ до МЛ-терапії та після її завершення у різних групах хворих виявилися якісні відмінності рівня мікроциркуляції у пошкоджених тканинах порівняно з неопроміненими та їх реакції на проведені лікування, що дозволило розділити пізні ПУ на два види — «гарячі» й «холодні» [4].

Ефективність МЛ-терапії оцінювали за регресом основних симптомів і зміною стану мікроциркуляції в ділянках фіброзу.

Динаміку оцінювали як позитивну, коли зменшувався ступінь прояву тяжкості синдрому або клінічні прояви купірувалися повністю. Як правило, повний клінічний ефект спостерігався у випадках легкого ступеня тяжкості клінічного прояву синдрому.

Незалежно від виду променевого фіброзу («гарячий» або «холодний»), позитивна клінічна динаміка супроводжувалася відновленням рівня мікроциркуляції до значень у неопромінених тканинах.

Паралельно відбувалося зменшення вираженості дистального набряку. Найбільш виражені зміни були у хворих із значними проявами дистального набряку верхньої кінцівки і мінімальними проявами — у нижній.

Магнітолазерна терапія позитивно впливала на динаміку больового синдрому у 186 хворих, лімфостазу — у 154; артрозоартриту — у 116; променевого плекситу — у 90, що видно з таблиці.

*Результати магнітолазерної терапії місцевих променевих ушкоджень*

Синдром	Позитивна динаміка		Без ефекту	
	кількість хворих			
	абс.	%	абс.	%
Променевий фіброз	173	89,6	20	10,4
Больовий синдром	186	96,3	7	3,7
Дистальний набряк	154	92,2	13	7,8
Артрозоартрит	120	93,7	8	6,3
Променевий плексит	89	87,4	12	12,6

Протипоказань для проведення МЛ-терапії не виявлено.

Таким чином, у результаті проведеного дослідження встановлено, що змінне магнітне поле при прямій дії на клітини окремої тканинної структури живого організму викликає закономірну прогнозовану зміну їх функціональної активності, яка визначається кількісно. Виявлено нові дані про якісні відмінності перебігу і реакції на проведені лікування пізніх ПУ м'яких тканин, що дозволяє розділити їх на два види — «гарячі» та «холодні». За рахунок зменшення проявів променевого фіброзу МЛ-терапія дозволяє поліпшити результати лікування у більшості онкологічних хворих з пізніми ПУ.

## Література

1. Диплом на наукове відкриття № 198. Закономерність зменшення функціональної активності тканинної структури живого організму при впливі на неї зовнішнього низькочастотного перемінного магнітного поля / Хворостенко М.І., Кіхтенко І.М., Неруш П.О., Колесніков Ю.Я.
2. Диплом на наукове відкриття № 241. Закономерність патогенеза поздних местных лучевых повреждений мягких тканей организма человека / Кіхтенко І.М., Хворостенко М.І., Мечов Д.С., Тимчук С.М., Ковтуненко О.В., Калашніков С.В.
3. Пат. № 2216363 RU, МПК 7 А 61 N 2/02. Способ изменения функциональной активности клеток тканевой структуры патологического очага живого организма (варианты) / Хворостенко М.І., Кіхтенко І.М., Колесніков Ю.Я. Приоритет від 21.05.02.
4. Пат. 512 UA, МПК 6/А 61 N 2/00. Пристрій для магнітотерапії УДМ-1 / Кіхтенко І. М., Хворостенко М. І., Кульчицький А. В. (Україна). — З. № 98094762; Заявл. 09.09.98, Опубл. 15.09.00, Бюл. № 4.

М.І. Хворостенко, О.Л. Лянна,  
В.І. Чорна, Г.М. Гагаркін,  
В.О. Матвеева, О.П. Мазур

*Дніпропетровська обласна клінічна лікарня  
ім. І.І. Мечнікова,*

*Дніпропетровський національний університет*

## **Дослідження активності цистеїнових катепсинів та визначення їх клінічного значення при пухлинах щитоподібної залози** **Investigation of cystein cathepsin activity and their clinical significance in thyroid tumors**

Розуміння молекулярних механізмів канцерогенезу є необхідною умовою для розробки ефективних заходів щодо розв'язання проблем як теоретичної, так і клінічної онкології. У пухлинний процес залучені протеїнази усіх 4 класів: металопротеїнази, серинові, аспартильні та цистеїнові [1]. Цистеїнові лізосомні протеїнази (катепсини) беруть участь у канцерогенезі, контролюючи ріст та формування фенотипу ракових клітин [2]. Вважають, що катепсини В та L, які гідролізують компоненти екстрацелюлярних структур (колаген IV, фібронектин, ламінін), деградують естрацелюлярний матрикс і таким чином сприяють проліферації пухлинних клітин та інвазії як у навколишні

тканини, так і до судин [1, 3]. Потрапивши до кровоносних судин, злоякісна клітина здатна метастазувати. Про залучення цих цистеїнових протеїназ до інвазивних процесів свідчать присутність катепсину В у інвазивних ділянках пухлини, збільшена активність цієї гідролази в багатьох злоякісних пухлинних клітинах, пригнічення інвазії ракових пухлин інгібіторами цистеїнових катепсинів [4]. Припускають, що цистеїнові катепсини залучені до формування неосудин, які живлять пухлини [5].

Вважають, що рівні активності цистеїнових катепсинів у різних тканинах, органах та біологічних рідинах можна застосовувати як незалежні прогностичні показники перебігу хвороби [6]. За зміною активності тканинних лізосомних катепсинів у крові можливо визначити ступінь катаболізму білків і роль протеолізу у розвитку та перебігу пухлинного процесу, оскільки зміни активності катепсинів мають різну спрямованість на різних стадіях канцерогенезу [7]. Встановлено, що високий рівень активності катепсину В у сироватці крові корелює із низькою тривалістю життя хворого на рак [6]. В осіб із колоректальною та матковою карциномою рівні активності катепсину В корелювали з прогресією онкозахворювання [8, 9]. Крім того, концентрація катепсину В при цих патологіях залежала від методів лікування хворих [10]. Збільшений рівень активності катепсину В відзначали в сечі пацієнтів з раком шлунка [11]. Встановлено, що в сироватці хворих на рак грудної залози, печінки та колоректальний рак активність катепсину L збільшена [6]. Комплекс катепсин L-інгібітор запропоновано використовувати як діагностичний маркер раку яєчників [12]. Eijan et al. запропонували використовувати рівень активності катепсину В у сечі як пухлинний маркер раку сечового міхура, а також індикатор пухлинної трансформації [13]. Показано також, що в пацієнтів з метастазами активність катепсинів у сироватці крові й сечі значно вище, ніж у контрольних і онкологічних хворих без метастазів [11].

Метою даної роботи було визначення рівнів активності лізосомних цистеїнових катепсинів В та L у плазмі крові, сечі, слині та біоптатах тканин у хворих із доброякісними (багатовузловий еутироїдний зоб) ( $n = 8$ ) і злоякісними пухлинами щитоподібної залози (ЩЗ) (папілярний, фолікулярний рак) ( $n = 22$ ) у групах: 1 — контроль ( $n = 15$ ); 2 — до операції; 3 — після операції; 4 — до йодотерапії; 5 — після йодотерапії;

Досліджували: плазму крові, слину, сечу та пухлини ЩЗ (біотичний матеріал) хворих (віком 35—70 років). Матеріал для дослідження отримували до операції, через тиждень після неї, до радіойодотерапії та через тиждень після неї. Біотичний матеріал пухлин ЩЗ отримували під час операції. Всі маніпуляції з тканинами ЩЗ проводили при  $0 - +4$  °С. Гомогенати готували в співвідношенні 1:9 на  $0,025$  М трис-НСІ буфері (рН 7,4), що вміщував  $1$  мМ ЕДТО та  $0,15$  М NaCl. Активність катепсинів В та L визначали в  $1,0$  мл інкубаційної суміші з  $15$  хв пре-

інкубацією ферменту в присутності  $2$  мМ 2-меркаптоетанолу ( $2$  ME) і  $1$  мМ  $\text{Na}_2\text{EDTO}$  [14] і виражали в умовних одиницях згідно з інтенсивністю абсорбції при довжині хвилі  $383$  та  $366$  нм за  $1$  хв відповідно. Активність катепсину В встановлювали відносно субстрату N,  $\alpha$ -бензоіл-D,L-аргінін- $\rho$ -нітроаніліду (FluKa, Switzerland). Активність катепсину L визначали по відношенню до азоказеїну ( $1$  %), денатурованого сечовиною ( $3,0$  М) [15].

Одержані дані клінічних досліджень зміни активності лізосомних цистеїнових катепсинів В та L у плазмі крові хворих із доброякісними та злоякісними пухлинами ЩЗ представлені на рис. 1. Нами встановлено, що рівень активності катепсину L у плазмі крові (рис. 1) при доброякісних пухлинах ЩЗ не відрізняється від контрольних показників. При злоякісних новоутворах активність даної протеїнази виявлена збільшеною у  $1,3$  рази порівняно з контролем. Рівні активності катепсину В плазми крові хворих не відрізнялись від нормальних показників у жодній досліджуваній групі хворих. Активація протеолізу в плазмі крові при канцерогенезі ЩЗ може бути наслідком активації лізосомних протеїназ, вивільнення їх із клітин тканини залози, а також зниження інгібіторного потенціалу крові [2]. Відомо, що активація лізосомного цистеїнового катепсину при пухлинній трансформації доцільна і спрямована на адаптивну перебудову метаболізму і ультраструктур клітини, і тільки надмірна лабілізація мембран лізосом може спричинити вихід у зовнішнє середовище, далі у кров і сечу. Встановлено зменшення активності катепсину L у плазмі крові хворих як з доброякісними, так і злоякісними пухлинами ЩЗ після проведення операції на  $31$  та  $69$  % порівняно з попереднім терміном дослідження і відповідно до контролю активність даної гідролази зменшувалася на  $0,3$  та  $0,5$  рази. При проведенні радіойодотерапії активність катепсину L залишалася зменшеною порівняно з контрольним показником (у  $2$  рази).

Таким чином, встановлена істотна роль визначення змін рівня активності катепсину L у плазмі крові хворих до та після операції, а також до та після радіойодотерапії. Показано, що характер і ступінь змін проникності мембран лізосом тироцитів залежить від гістоструктури досліджуваних пухлин ЩЗ.

У сечі хворих із злоякісними пухлинами ЩЗ також встановлені вірогідні підвищення активності цистеїнових катепсинів В та L (рис. 2, а, б) з характерною тенденцією до зниження рівнів активності після операції як з доброякісними, так і злоякісними пухлинами ЩЗ. Підвищення експресії і секреції цистеїнових протеїназ у доброякісних і злоякісних пухлинах відбиває зміни більш ніж в одному етапі нормального розвитку цих ферментів у лізосомах (зміни в трансляції /транскрипції, посттрансляційному процесингу, і/чи у внутріклітинному транспорті). Вірогідне збільшення активності катепсину L у плазмі крові при пухлинах

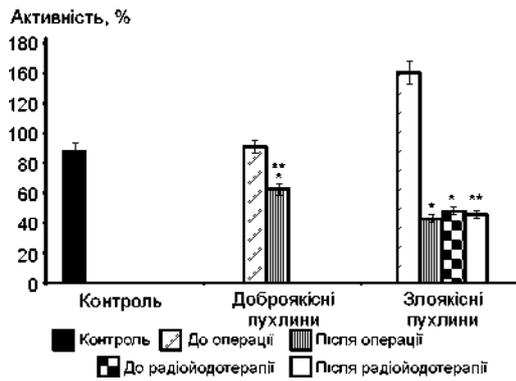


Рис. 1. Активність катепсину L в плазмі крові хворих з онкологічними захворюваннями щитоподібної залози

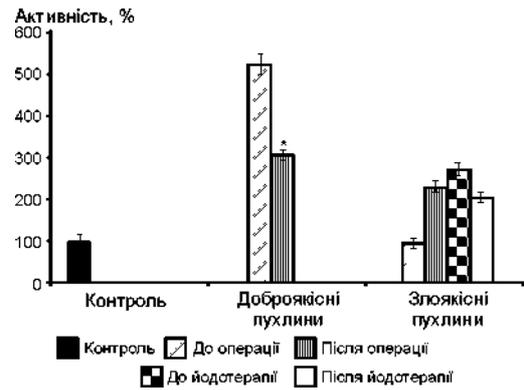


Рис. 3а. Активність катепсину B в слині хворих з онкологічними захворюваннями щитоподібної залози

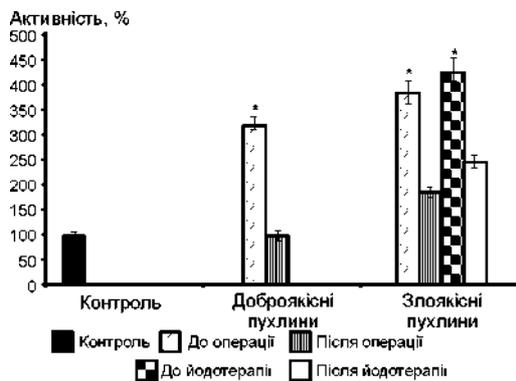


Рис. 2а. Активність катепсину B в сечі хворих з онкологічними захворюваннями

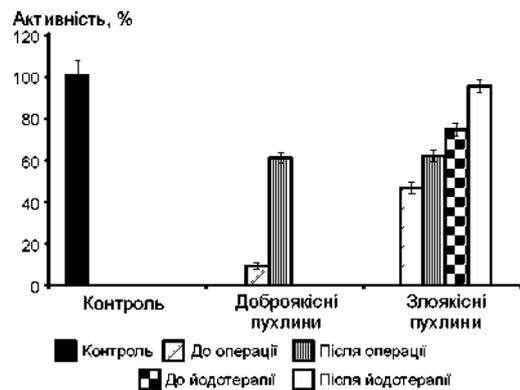


Рис. 3б. Активність катепсину L в слині хворих з онкологічними захворюваннями щитоподібної залози

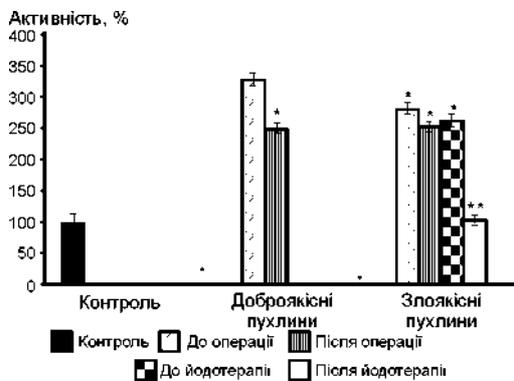


Рис. 2б. Активність катепсину L в сечі хворих з онкологічними захворюваннями щитоподібної залози



Рис. 4. Активність цистеїнових катепсинів B та L в тканинах щитоподібної залози

ЦЗ можливо розглядати як показник розвитку цитолітичних процесів у тканинах пухлин, а ступінь пошкодження лізосомно-вакуолярного апарату клітин простежується за динамікою вивільнення цистеїнового катепсину L у кров і сечу хворих.

Дані, представлені на рис. 3, свідчать про те, що активність досліджуваних ферментів у слині хворих із пухлинами ЦЗ має різноспрямований характер. На сьогоднішній день молекулярний механізм потрапляння лізосомних цистеїнових катепсинів у слину залишається нез'ясованим [3]. Можливо, такі альтерації протеолітичної активності катепсинів зумовлені відповіддю лізосомно-вакуолярного апарату епітелі-

альних клітин залоз, які секретують слину на запальний процес у ротовій порожнині, що супроводжує онкогенез ЦЗ, а також зміною інгібіторної активності цистеїнових катепсинів у слині. Kawamata et al. в експериментах на безтуморних мишах продемонстрували, що сквамозні ракові клітини ротової порожнини (ВНУ), виділені із метастазуючих ракових пухлин, експресують прокатепсин L. Враховуючи те, що ці клітини здатні проникати до нижньощелепної кісткової тканини, було зроблено припущення, що катепсин L є важливою протеїназою в інвазивних процесах сквамозних ракових клітин ротової порожнини до кісткової тканини [16].

Дані, отримані при дослідженні рівнів активності цистеїнових катепсинів, які відбуваються в біоптатах тканин ЦЗ хворих із доброякісними і злоякісними пухлинами, представлені на рис. 4. У тканинах злоякісних пухлин ЦЗ встановлено підвищення активності катепсину В приблизно у 5 разів, порівняно з доброякісними пухлинами. Зміни активності катепсину L мали протилежну спрямованість. Отримані нами результати узгоджуються з даними Shuja et al., які продемонстрували, що в пухлинних тканинах хворих із карциномою ЦЗ збільшується як білковий рівень, так і рівень активності катепсину В [17]. Ймовірно, виявлені альтерації протеолітичної активності досліджуваних ферментів є результатом порушення механізмів транспорту та обмеженого протеолізу прогормону тиреоглобуліну. Таке пояснення може свідчити про підвищену кількість цього білка при злоякісних формах онкологічного захворювання ЦЗ, яка використовується в сучасній клінічній діагностиці як прогностичний маркер перебігу хвороби.

На основі порівняльних досліджень динаміки рівнів активності лізосомних цистеїнових катепсинів В та L у плазмі крові, сніні та сечі досліджуваних груп з доброякісними і злоякісними пухлинами встановлена участь лізосомно-вакуолярного апарату клітин ЦЗ у канцерогенезі.

Визначені зміни активності лізосомних цистеїнових катепсинів у біологічних рідинах можуть бути об'єктивними показниками реакції організму на пухлинну інвазію і відображати порушення протеолізу при пухлинній трансформації ЦЗ.

### Література

1. Jedeszko C., Sloane BF. // *Biol.Chem.* — 2004. — Vol. 385. — P. 1017-1027.
2. Qian K., Chan S., Gong Q. et al. // *Biomed. — Biochim. Acta.* — 1991. — Vol. 50, № 4-6. — P. 531-540.
3. Dickinson DP. // *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* — 2002. — Vol. 13, № 3. — P. 238-275.
4. Berdowska I. // *Clin. Chim. Acta.* — 2004. — Vol. 342. — P. 41-69.
5. Kos J., Lah T. // *Oncol. Rep.* — 1998. — Vol. 5 — P. 1349-1361.
6. Kos J., Schweiger. // *Radiol. Oncol.* — 2002. — Vol. 36, № 2. — P. 176-179.
7. Koblinski J. E. // *Clinica Chimica Acta.* — 2000. — Vol. 291. — P.113-135.
8. Warwas M., Haczynska H., Gerber J. et al. // *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* — 1997. — Vol. 35. — P. 301-304.
9. Kos J., Nielsen H.J., Krasovec M. et al. // *Clin. Cancer. Res.* — 1998. — № 4. — P. 1511-1516.
10. Bhuvaramurthy V., Govindasamy S. // *Mol. Cell. Biochem.* — 1995. — Vol. 144. — P. 35-43.
11. Hirano T., Manabe T., Takeuchi S. // *Cancer Lett.* — 1993. — Vol. 70. — P. 41-44.
12. Nishida Y., Kohno K., Kawatama T. et al. // *Gynecol. Oncol.* — 1995. — Vol. 56. — P. 357-361.
13. Eijan A., Sandea E., Puricelli L. et al. // *Oncol.Rep.* — 2000. — Vol. 7, № 6. — P. 1395-1399.
14. E. Kominami, T. Yeno, D. Munro, N. Katanuma, "The selective role of cathepsins B and D in the lysosomal degradation of endogenous and exogenous proteins," *FEBS*, 287, Nos.1/2, 1991. — P. 189-192.
15. Черная В.И. — *Доп. Національної академії наук України.* — № 2. — 1999. — С. 172-176.
16. Kawamata H., Nakashiro K., Uchida D. et al. // *Int. J. Cancer* — 1997. — Vol. 70. — P. 120-127.

17. Shuja S., Cai J., Iacobuzio-Donahue C. et al. // *Thyroid.* — 1999. — Vol. 9. — P. 569-577.

К.Т. Хэбэшеску, Л.В. Ефтодиева,  
Л.А. Наний, В.Л. Лыхенко, А.В. Балагур,  
В.В. Ефтодий

*Институт онкологии Республики Молдова  
(Кишинев)*

### Роль лучевой терапии в послеоперационном лечении глиобластом

### The role of radiation therapy in post-operative treatment for glioblastoma

Глиомы — это опухоли из нейроглиальной ткани, то есть из стромальной ткани ЦНС. Эта форма включает: астроциты, олигодендроциты, эпидермальные клетки.

Частота внутрочерепных опухолей по отношению к другим опухолевым заболеваниям организма составляет 8 %, 4—5 случаев на 100 000 населения. Из общего числа внутрочерепных опухолей астроцитомы и, по данным статистики и собственных наблюдений, глиобластомы в среднем составляют около 40 %, более часты в возрасте от 30 до 60 лет, преимущественно у мужчин.

Внутричерепные опухоли расположены в 2/3 случаев в надмозжечковой области и только в 1/3 — в подмозжечковой.

Из первых чаще всего расположены фронтально и последовательно височные, теменные, интравентрикулярные и новообразования из базальных ядер.

Клиническая картина опухолей головного мозга зависит от возраста, расположения и морфологической структуры новообразования.

Симптомы можно разделить на две большие группы: провоцируемые внутрочерепной гипертензией и зависящие от локализации.

Хирургическое лечение опухоли состоит из тотального удаления в границах перифокальной зоны; субтотального удаления и биопсии новообразования.

Следующий этап в лечении глиобластом — это лучевая терапия (ЛТ) и радиохирургия в комплексе с химиотерапией. Действие ЛТ состоит в стерилизации опухолевых клеток — клеточном летальном эффекте. Есть несколько видов ЛТ. В Институте онкологии Республики Молдова проводится дистанционная гамма-терапия. Независимо от локализации послеоперационная ЛТ глиобластом проводится с противоположных параллельных полей, захватывая всю надмозжечковую область.

Подводят 20—26 Гр, начиная с фаз 0,5 Гр и увеличивая до обычного фракционирования. Впоследствии облучение продолжается также с противоположных полей на ложе опухоли до 40—60 Гр в 2 этапа, в зависимости от чувствительности новообразо-

вання. Кожному больному лікування планується індивідуально. Паралельно проводиться медикаментозне лікування с мочегонними і десенсибілізуючими препаратами для запобігання набряку головного мозку.

Таким чином, післяопераційна ЛТ позитивно впливає на глиому і є обов'язковою. Більшість пацієнтів перенесли лікування задовільно, з хорошою післяопераційною неврологічною симптоматикою і покращенням стану в процесі облучення. Установлено, що з збільшенням СОД від 40 до 60 Гр тривалість життя зростає від 12 до 18 місяців, а кількість рецидивів зменшується. Лучева терапія залишається важливим методом в боротьбі за збільшення тривалості життя пацієнтів.

В.І. Черній, Н.Г. Семікоз, В.П. Ісаєв,  
Д.А. Шкарбун

*Донецький державний медичний університет  
ім. М. Горького,*

*Донецький обласний протипухлинний центр*

### **Потенціювання анальгетичного ефекту паліативної променевої терапії у хворих із метастатичним ураженням кісток**

### **Potential of palliative radiotherapy analgesic effect in bone metastases**

Лікування болю в онкологічних хворих становить одну з найважливіших проблем сучасної охорони здоров'я. Пошук оптимальних методів і препаратів для усунення хронічного больового синдрому (ХБС) є актуальною проблемою.

Огляд літератури останніх років, присвяченої цій проблемі, свідчить про те, що хронічний біль супроводжує практично всі поширені форми злоякісних пухлин. У 70–87 % пацієнтів з генералізацією пухлинного процесу відзначається біль від помірного до сильного. Відчуття безнадійності, втрата соціальної й загальної активності, страх перед смертю посилюють страждання хворого, загострюють больові відчуття. Розвивається глибока психічна депресія, безсоння, втрата апетиту й інтересу до навколишнього оточення і подій.

Хронічний біль супроводжує метастатичний процес у кістках у 80–85 % хворих із генералізованими формами раку і є постійним джерелом фізичних і психічних страждань пацієнта. Як правило, з анальгетичною метою таким хворим проводять паліативну променевою терапію (ПТ) на ділянку кісткових метастазів. Однак у частини пацієнтів знеболювальний ефект розвивається не відразу, а в деяких — не досягається взагалі, що продовжує страждання.

Традиційно таким хворим для лікування больового синдрому призначають наркотичні анальгетики. Систематичне застосування опіоїдів викликає звикан-

ня й тягне збільшення їх дози. Нерідко розвиваються побічні ефекти й ускладнення, серед яких домінують порушення функції шлунково-кишкового тракту, нудота, блювання, головний біль, загальна слабкість, млявість, сонливість, сплутаність свідомості, запор, пригнічення дихання й кровообігу. При цьому задовільний рівень анальгезії досягається у 65–70 % хворих. Тому парентеральна опіоїд-анальгезія не забезпечує прийнятний рівень якості життя у всіх пацієнтів із генералізованими формами раку.

У цьому зв'язку для лікування ХБС, що погано піддається ПТ, ми використали продовжену епідуральну анальгезію (ПЕА) з метою показати її перевагу. Розроблений нами метод лікування ХБС (патент України № 64290А від 16.02.2004. Бюл. № 2, патент України № 47231А від 17.06.2002. Бюл. № 6) дозволяє без перешкод проводити ПЕА в терміни від декількох місяців до півтора року у всіх пацієнтів.

Нами як прототип узятो відомий спосіб, відповідно до якого хворому надається горизонтальне, бічне або фовлерівське положення для поширення препарату в потрібному напрямку, після чого проводять пункцію й катетеризацію епідурального простору на рівні Th<sub>I</sub>–L<sub>IV</sub> (залежно від локалізації болю), вводять анестетики — лідокаїн 2 %-вий, бупівакаїн 0,5 %-вий; ненаркотичні анальгетики — трамадол; гормони — дексаметазон або наркотичні анальгетики — морфін 1 %-вий; нейролітики — спирт 96°, охолоджений гіпертонічний або ізотонічний розчин хлористого натрію.

Однак зазначений спосіб має ряд істотних недоліків.

Так, епідуральний катетер виходить безпосередньо на шкіру в зоні проекції міжостистого відростка й фіксується лейкопластиром, що викликає дискомфорт у хворого, а перебування лейкопластиру на шкірі протягом 3–4 діб провокує розвиток її мацерації, пролежнів, створює ворота для інфекції. Крім того, якщо хворий рухається, нерідко спостерігається дислокація й випадання катетера. Зазначені недоліки істотно скорочують терміни проведення ПЕА, для їх збільшення й усунення зазначених недоліків нами запропонований спосіб лікування ХБС, що відрізняється від відомого не тільки ефективністю, але й тим, що після проведення пункції й катетеризації епідурального простору катетер занурюють у підшкірну клітковину й проводять під шкірою з наступним виведенням на шкіру живота або грудної клітки за допомогою спиці Кіршнера.

Запропонований спосіб здійснюють таким чином. Пацієнта укладають у положенні лежачи на боці (бажано хворим боком донизу). Шкіру спини обробляють тричі розчином спирту й проводять анестезію шкіри 1,0 мл 2 %-вого лідокаїну. Далі, з огляду на локалізацію болю, роблять пункцію й катетеризацію епідурального простору й проводять катетер до крайньої мітки, що гарантує його знаходження на глибині 5–7 см. Безпосередньо в зоні пункції роблять гори-

зонтальний надріз шкіри й підшкірної клітковини скальпелем на глибину до 1 см і проводять спицю Кіршнера (на одному кінці є вушко для фіксації катетера) під шкірою з наступним виведенням на шкіру живота або грудної клітки. Потім фіксують бактеріальний фільтр до шкіри пацієнта.

Зазначена методика була застосована у 49 хворих із генералізованими формами раку й множинними кістковими метастазами, які не відзначили задовільного анальгезивного ефекту через 1 місяць після проведення ПТ і мали потребу в подальшому лікуванні ХБС. Вік хворих становив 15 – 77 років, середній вік — 55,9 року.

У хворих було діагностовано рак: верхньої губи — у 2, легень — у 4, грудної залози — у 7, шлунка — у 4, підшлункової залози — у 2, нирки — у 2, сечового міхура, жіночих статевих органів — у 4, передміхурової залози — у 2, рак товстої кишки — у 4, лімфогранулематоз, саркома м'яких тканин — у 3, меланобластома шкіри — у 2 осіб.

В 11 хворих променеве лікування проводилося у зв'язку з наявністю метастазів у кістки без виявленої первинної локалізації пухлини. Локалізація кісткових метастазів була такою: верхні кінцівки — 3, ребра — 5, кістки таза — 4, нижні кінцівки — 6 хворих.

Компресійні переломи тіл хребців виявлено у 8 хворих ( $Th_{VI}-Th_{VII}$  — у 3,  $Th_{XII}-L_1$  — у 2,  $L_{III}-L_{IV}$  — у 2 пацієнтів), патологічний перелом нижніх кінцівок — у 3, верхніх кінцівок — в 1.

Через 1 місяць після закінчення анальгезивного курсу ПТ (сумарна осередкова доза становила в середньому 24 Гр) відсутність болю або слабкий його прояв за шкалою вербальних оцінок відзначали 31 (63,3 %), помірний — 14 (28,6 %) пацієнтів. Чотирьом (8,1 %) хворим зі збереженим вираженим болювим синдромом призначали наркотичні анальгетики (від 1 до 5 мл у добу). Аналогічні результати отримані при дослідженні візуально-аналогової шкали, відповідно до якої слабкий біль відповідав 10–30 мм, помірний — 40–50 мм, сильний 60–80 мм, нестерпний біль — 90–100 мм.

З огляду на сегментарний характер болювого синдрому ми проводили пункцію й катетеризацію епідурального простору на рівні: шийного відділу хребта ( $C_{III}-C_{IV}$ ) — у 2 (4,1 %) осіб, грудного відділу ( $Th_{III}-Th_{XII}$ ) — у 39 (79,6 %), поперекового ( $L_1-L_{IV}$ ) — у 8 (16,3 %) хворих. При цьому в епідуральний простір вводили від 2 до 6 мл 2 %-ого розчину лідокаїну або 2–6 мл 0,25–0,5 %-го розчину бупівакаїну із частотою 2–4 рази на добу.

На фоні проведеної ПЕА зменшення інтенсивності болю на 80–100 % відзначали 25 (51 %), на 40–60 % — 15 (30,6 %), менше 30 % — 9 (18,4 %) хворих.

Спостерігалися такі побічні ефекти: нудота — у 4, запор — в 1, шкірна сверблячка — у 3, утруднене сечовиведення — у 2 хворих.

Використаний нами метод лікування ХБС був розцінений як добрий — у 29 (59,2 %), задовільний — у 15 (30,6 %), незадовільний — 5 (10,2 %) пацієнтів.

Наведемо приклад. Хвора П., історія хвороби № 13357, 1962 р. народження. Була госпіталізована в клініку 13.01.2003 р. з діагнозом: меланобластома шкіри лівого плеча, стан після комбінованого лікування, продовження захворювання, метастази в легені, ХБС, дихальна недостатність ІІБ стадії.

Скарги на нестерпні болі в ділянці живота, грудної клітки, задишку. У положенні хворої сидячи їй зроблені пункція й катетеризація епідурального простору на рівні  $Th_{VI}-Th_{VII}$ . Після ідентифікації епідурального простору введено 4,0 мл 2 %-ого лідокаїну. Потім у місці пункції зроблений надріз шкіри скальпелем з наступним проведенням модифікованої спиці Кіршнера підшкірно на відстані 30 см та виведенням на шкіру передньої стінки черевної порожнини. Підключено бактеріальний фільтр з фіксацією шовком до шкіри живота. Накладено асептичну пов'язку.

З метою знеболювання введений трамадол 2,0 мл, 4,0 мл води для ін'єкцій, 4 мг дексаметазону. Знеболювальний ефект тривав протягом 14–16 годин. Через 3 дні пов'язку було знято; спостерігалось загоєння первинним натягом. Хвора продовжує одержувати знеболювання 2 рази на добу через 12 годин протягом 3 місяців. Болювий синдром не турбує, задишка значно зменшилася. Побічних реакцій й ускладнень не відзначено.

Таким чином, наш досвід застосування ПЕА дозволяє рекомендувати її як метод, що потенціює анальгезивний ефект ПТ. У випадках вираженого болювого синдрому в пацієнтів з генералізацією процесу й множинних кісткових метастазів доцільно починати проведення паліативної ПТ водночас із ПЕА, що дозволить істотно поліпшити якість життя пацієнтів і проводити адекватне знеболювання як у процесі променевого лікування, так і, у разі необхідності, після його завершення.

Л.П.Чибисов, Т.А.Щетинина,  
И.Ф.Высочина, А.В.Шепиль

*Луганский областной клинический  
онкологический диспансер*

### **Сравнение эффективности паллиативной лучевой и химиолучевой терапии при раке прямой кишки**

### **Comparison of palliative radiation and chemoradiation therapy efficacy in rectal cancer**

Рак толстой (ободочной и прямой) кишки — третий по распространенности вид новообразований у мужчин и женщин. На его долю приходится 13 %

онкопатологии. Каждый год в США диагностируется около 130 000 новых случаев заболевания, а в Европе — 190 000. К моменту постановки диагноза примерно у 20 % больных уже имеются метастазы, а у 50 % они развиваются в дальнейшем и приводят к смерти. Ежегодно рак толстой кишки становится причиной около 60 000 смертей в США. Суммарная 5-летняя выживаемость при этом заболевании в Европе составляет 40 %, а среди больных с запущенной и метастазирующей опухолью не превышает 5 %. Повышение эффективности лечения рака желудочно-кишечного тракта, в частности рака прямой кишки (РПК), остается актуальной проблемой современной онкологии.

Целью исследования стала оценка эффективности паллиативных стандартной лучевой терапии (ЛТ) и комбинированной химиолучевой терапии у больных РПК.

В исследование было включено 60 больных РПК с гистологически подтвержденным метастазирующим и/или запущенным раком толстой кишки, по поводу которого ранее цитотоксическая химиотерапия не проводилась.

Средний возраст больных составил 56 лет (от 37 до 81); ECOG 0–3. У всех пациентов диагноз подтвержден морфологически: аденокарцинома высокодифференцированная — 19 (31,6 %), умереннодифференцированная — 21 (35,0 %), низкодифференцированная — 16 (26,6 %), слизистая — 4 (6,6 %). Опухолевые маркеры РСА и СА-19-9 исследованы у 38 пациентов. Больные, подвергнутые комбинированному лечению, были разделены на 3 группы:

- 1-я (25 больных) — 5-ФУ струйно + ЛТ;
- 2-я (15) — кселода + ЛТ;
- 3-я группа (20) — ЛТ без химиотерапии.

Комбинированное лечение с дистанционной гамма-терапией (ДГТ) РОД по 2 Гр, СОД 40 Гр, получили 8 больных с паллиативной целью, а с лечебной — такое лечение с дистанционной гамма-терапией, РОД по 2 Гр, СОД 60 Гр получили 52 пациента.

Результаты получены следующие: в 1-й группе частота полных регрессий (ПР) составила 4 %; частичных регрессий (ЧР) — 45 %; объективный эффект (ОЭ) — 55 %; прогрессирование — 5 %. Во 2-й группе: ПР — 8 %; ЧР — 50 %; ОЭ — 60 %; прогрессирование — 2 %. В 3-й: 2; 33; 35; 20 % соответственно. Троице больным с полной регрессией опухоли выполнены радикальные операции.

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы. По сравнению с ЛТ комбинированная химиолучевая терапия улучшает результаты лечения (общую выживаемость и частоту эффективного местного контроля опухолевого роста).

Л.П.Чибисов, Т.А.Щетинина,  
И.Ф.Высочина, А.В.Шепиль

*Луганский областной клинический  
онкологический диспансер*

## **Химиолучевая терапия в сравнении с лучевой терапией при местнораспространенном раке прямой кишки.**

### **Оценка токсичности видов лечения Chemoradiation therapy vs radiation therapy in local rectal cancer. Evaluation of treatment toxicity**

Цель данного исследования — сравнить токсичность сочетанной химиолучевой терапии (ХЛТ) и лучевой терапии (ЛТ) при лечении больных местнораспространенным раком прямой кишки (РПК).

В исследование включено 60 больных раком толстой кишки с прорастанием опухолью окружающих структур или со стадией T3N1–T3N2. Все больные были рандомизированы на 3 группы: в первой группе проводилась ХЛТ с включением 5-фторурацила, во второй проводилась ХЛТ с кселодой, в третьей — ЛТ (СОД 40–60 Гр).

В группе сочетанной ХЛТ отмечалось значительно больше побочных эффектов (мукозиты, снижение массы, гематологическая токсичность). Побочные эффекты (3-й степени) встречались у 42 % пациентов первой группы и у 54 % второй. Лейкопения 3–4-й степени установлена у 10 и 22 % из первой и второй групп соответственно.

Негематологическая токсичность 3–4-й степени в этих группах существенно не отличалась (44 и 35 % соответственно). Лучевые реакции оценивались традиционно: местные лучевые по рекомендациям ВОЗ (такие реакции отсутствовали); общие реакции — как выраженные (ВР), умеренные (УР), незначительные (НР) и без реакций (БР) (если таковые отсутствовали). Средний период наблюдения составил 2,71 года. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила в первой группе 69, во второй группе — 75, в третьей — 49 %.

Таким образом, химиолучевое лечение значительно удлиняет безрецидивный интервал, однако увеличивает частоту побочных эффектов. Польза от ХЛТ значительно превышает риск токсических осложнений.

А.В. Чорнобай

Українська медична стоматологічна академія  
(Полтава)

## Визначення клітинного імунітету та апоптозу як показників ефективності хемопроменевого лікування злоякісних пухлин прямої кишки

### Cellular immunity and apoptosis as indices of chemoradiotherapy treatment efficacy in rectal cancer

Колоректальний рак — актуальна проблема сучасної онкології. Щороку в світі реєструється близько 800 тис. нових випадків цього захворювання і 440 тис. смертей від нього. В Україні сьогодні злоякісні новоутвори ободової і прямої кишки серед пухлин шлунково-кишкового тракту посідають 1-ше місце, а захворюваність складає 33 випадки на 100 тис. населення. Причому половина (16 випадків на 100 тис.) припадає на рак прямої кишки (РПК). Основним методом лікування цієї патології класично вважається хірургічний та його поєднання з променевою терапією (ПТ), як у перед-, так і в післяопераційному режимі. За даними дослідників, ПТ хоч і зменшує поширеність рецидивів, але не впливає на кількість віддалених метастазів. Хемотерапія (ХТ) РПК використовується, головним чином, в ад'ювантному та в паліативному режимі, що пов'язано з резистентністю цих солідних пухлин до цитостатиків. Про використання цитостатичної терапії в неoad'ювантному режимі дотепер у дослідників немає однозначної думки, і питання про можливість та доцільність такого лікування залишається відкритим. За останні 10 років ХТ у комплексі лікування РПК досягла значних успіхів завдяки розробці та впровадженню в клініку нових цитостатичних препаратів (іринотекан, кселода, томудекс, оксаліплатин та ін.). Але незважаючи на всі позитивні аспекти, основний показник ефективності лікування хворих на РПК з місцевопоширеними стадіями — тривалість життя — залишається незадовільним.

Резистентність пухлин до ХТ — основна причина низької ефективності протипухлинних препаратів. Зараз існує поняття про два основні види стійкості пухлин — генетично зумовлені та не генетично зумовлені фактори резистентності. Генетична резистентність пов'язана із гетерогенністю пухлини, ампліфікацією генів і постійним збільшенням кількості функціонуючих копій генів, а також з мутацією та селекцією резистентних клонів. Не генетична стійкість характеризується місцезнаходженням, характером росту та розмірами пухлини. Крім того, розрізняють фармакодинамічні та метаболічні фактори резистентності [1, 2]. Рак прямої кишки належить до пухлин, малочутливих до цитостатичної терапії. За існуючими даними, це відбувається за рахунок Р-глікопротеїну, який міститься на поверхні мембрани ракової клітини [3]. Високодозна цитостатична терапія

РПК дає об'єктивний ефект тільки на початковому етапі лікування, викликаючи при цьому тяжкі побічні ускладнення [1, 3, 4]. Хемотерапевтичні препарати знищують клітини, викликаючи в них, як правило, некроз або апоптоз. Останній, який виникає вже під дією низьких доз протиракових препаратів, і некроз, що відбувається під дією вищих концентрацій, елімінуючи клітини різними шляхами, сумарно визначають цитотоксичний ефект препарату. Більшість дослідників схильні надавати даному механізму загибелі клітин першорядного значення [5, 6]. Некроз з однаковою ефективністю вбиває ракові й нормальні клітини і тому ослаблення його і посилення апоптозу є одним із найважливіших завдань ХТ раку. Крім того, слід зазначити: особливість динаміки розвитку апоптозу в пухлині при впливі хемопроменевої терапії така, що пік рівня апоптозу спостерігається в пухлині приблизно через 24 год після введення препарату та опромінювання, зі зниженням до вихідного рівня через 72 год [6–8]. Тому зараз всі режими ХТ колоректального раку, і зокрема РПК, побудовані на тривалих інфузіях препаратів — 24–48-годинних і навіть до 120 годин [4]. Водночас із розробками просторово-часових режимів ХТ розробляється й інший напрямок — використання модифікаторів цитостатиків. Найпоширеніший модифікатор — лейковорин (фолієва кислота), що підвищує цитотоксичний ефект 5-фторурацилу за рахунок відновлення фолату [1, 4].

Зважаючи на викладене вище, розробка нових методик і режимів неoad'ювантної хемопроменевої терапії РПК набуває наукової та практичної значущості. Мета роботи полягала у визначенні ефективності неoad'ювантної ПТ та ендолімфатичної хемотерапії (ЕПХТ) у лікуванні хворих на РПК.

Об'єктом дослідження були 32 таких пацієнти віком 48–67 років ( $57 \pm 9$ ) із стадіями процесу — Т3–4 та локалізаціями пухлини практично в усіх відділах кишки. Хворі були обстежені клінічно та інструментально (обстеження лабораторні, біохемічні, рентгенологічні, ультразвукові та ін.). Діагноз у всіх пацієнтів було верифіковано до початку лікування. В усіх випадках морфологічно визначено аденокарциноми різного ступеня диференціювання. Під час морфологічного дослідження також визначали рівень спонтанного апоптозу пухлин. Для кількісної оцінки останнього в ультратонких, напівтонких та парафінових зрізах підраховували кількість клітин — загальну і з апоптозно зміненими ядрами, але ще збереженою цитоплазмою, а також апоптозних тілець, що утворилися після фрагментації ядра і розпаду клітин. У тих же зрізах підраховували кількість мітозів. Апоптоз оцінювали на 100 клітин (тобто у відсотках). Всього в кожному препараті підраховували 50–100 клітин. При підрахунку спонтанного (початкового) апоптозу показники були на рівні 0,8–0,9 %.

На початок лікування хворі були розподілені на 2 групи. До 1-ї ввійшли 17 осіб, які на першому етапі

лікування отримали передопераційну дистанційну ПТ у статичному режимі на гамма-терапевтичному апараті АГАТ-С із джерелом  $^{60}\text{Co}$  разовою осередковою дозою 2 Гр, ритм фракціонування 5 разів на тиждень до сумарної осередкової дози (СОД) 38–42 Гр. Всі вони отримали внутрішнє введення імуномодулятора тималіну в разовій дозі 10 мг (сумарно до 100–120 мг). Другу групу склали 15 пацієнтів, які на першому етапі лікування отримали курс модифікованої ЕПХТ за схемою МРФ. Разові та сумарні дози цитостатиків склали: метотрексат — 25 мг (50 мг), 5-фторурацил — 500–750 ммг (2–3 г), цисплатин — 10 мг (30 мг). Крім того, перед інфузіями 5-фторурацилу пацієнтам ендолімфатично вводили лейковорин (кальцію фолінат) у дозі 25 мг (сумарно до 100–150 мг) та імуномодулятор тималін у разовій дозі 10–20 мг (сумарно до 100 мг). Схема ЕПХТ (МРФ) була обрана як така, що підвищує ефективність цитостатиків за рахунок вибору якісного складу та послідовності введення препаратів. Так, метотрексат вводили завжди перед 5-фторурацилом, що підвищувало активність останнього за рахунок метаболических механізмів. Цисплатин вводили водночас з 5-фторурацилом, що посилювало синергізм їх дії. Перебіг лікування контролювали клінічними аналізами. Особливе значення надавали динаміці змін у загальному аналізі крові, зокрема динаміці лейкоцитів (табл. 1).

В обох досліджуваних групах відбувалося зниження загальної кількості лейкоцитів, але в групі хворих, що отримували ПТ, значнішим було зниження лімфоцитів, а в 2-й групі, де в передопераційному періоді застосовували модифіковану ЕПХТ, навпаки, збільшувалася кількість лімфоцитів.

До початку першого етапу лікування (ХТ та ПТ) і по його закінченні, перед хірургічним втручанням, у хворих досліджуваних груп визначали популяції та субпопуляції лімфоцитів (CD-маркерів) за допомогою моноклональних антитіл, а також імунорегуляторний індекс  $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$  (Th/Ts). Результати дослідження представлені в табл. 2.

В обох групах хворих до початку лікування визначались ознаки імунодефіциту за кількісними показниками Т-системи, зниження кількості CD3 відповідно на  $11 \pm 4\%$  та CD4 —  $12 \pm 3\%$ , знижені практично в 2 рази показники імунорегуляторного індексу у пацієнтів обох груп. При цьому показники CD22 (В-лімфоцитів) залишалися практично незмінними порівняно із середньою нормою. Після ПТ показники Т-системи залишалися зниженими, а імунорегуляторний індекс — навіть на 25%. У 2-й групі хворих після проведення модифікованої ЕПХТ кількість Т-лімфоцитів (CD3) збільшилась, а В-лімфоцитів (CD22) лишилась практично на початковому рівні, тоді як імунорегуляторний індекс зріс на 50%. Отримані результати говорять про те, що модифікована ЕПХТ активує показники клітинного імунітету.

Після закінчення передопераційного лікування всі хворі були прооперовані: 27 виконані сфінктерозберігальні операції, а 5 — екстирпація прямої кишки. Перебіг післяопераційного періоду в усіх пацієнтів характеризувався відсутністю особливих ускладнень. При морфологічному вивченні видалених препаратів увага приділялася визначенню лікувального патоморфозу та наявності й ступеня апоптозу в пухлинних клітинах. В 1-й групі хворих (з передопераційним опромінюванням) рівень апоптозу зріс до 2,1%, а в 2-й (передопераційна ЕПХТ) — до

Таблиця 1

Зміни в загальному аналізі крові

Термін обстеження	Група	Кількість пацієнтів	Середнє значення показників ( $M \pm m$ )					
			лейкоцити ( $10^9/\text{л}$ )	питома частка популяції				
				нейтрофіли		еозинофіли	моноцити	лімфоцити
Перед лікуванням	1	17	$6,1 \pm 0,9$	$3,2 \pm 0,29$	$6,2 \pm 1,7$			
	2	15	$4,7 \pm 0,8$	$3,3 \pm 0,4$	$64,0 \pm 2,1$	$2,1 \pm 0,3$	$5,9 \pm 0,8$	$19,0 \pm 2,3$
Після лікування	1	17	$5,7 \pm 0,7$	$2,1 \pm 0,3$	$68,0 \pm 4,1$	$1,9 \pm 0,4$	$6,1 \pm 1,2$	$17,0 \pm 2,5$
	2	15	$5,1 \pm 0,5$	$1,9 \pm 0,5$	$63,0 \pm 3,7$	$1,7 \pm 0,5$	$7,3 \pm 1,7$	$24,0 \pm 2,7$

Таблиця 2

Популяції та субпопуляції лімфоцитів, %

Термін обстеження	Група	Кількість пацієнтів	CD3	CD4	CD8	CD22	$\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ (Th/Ts)
			%				
Перед лікуванням	1	17	$17,0 \pm 1,7$	$27,0 \pm 1,9$	$30,0 \pm 1,9$	$31,0 \pm 2,1$	$1,2 \pm 0,5$
	2	15	$16,0 \pm 1,8$	$26,0 \pm 1,8$	$29,0 \pm 2,1$	$34,0 \pm 1,9$	$1,3 \pm 0,3$
Після лікування	1	17	$19,0 \pm 1,5$	$23,0 \pm 2,1$	$26,0 \pm 1,7$	$30,0 \pm 1,8$	$0,9 \pm 0,7$
	2	15	$21,0 \pm 1,7$	$25,0 \pm 2,5$	$31,0 \pm 1,7$	$32,0 \pm 2,3$	$1,8 \pm 0,7$

3,2 %, тобто в 2,2–2,8 разу (порівняно зі спонтанним рівнем).

Аналізуючи отримані результати залежно від методу цитостатичного впливу на пухлинний осередок, слід зазначити, що при використанні неoad'ювантної модифікованої ЕПХТ активується рівень клітинного імунітету (загалом за рахунок фракції CD3 та збільшення імунорегуляторного індексу Th/Ts), що, в свою чергу, прямо пропорційно корелює зі збільшенням рівня індукованого апоптозу в пухлинному осередку.

Таким чином, визначення клітинного імунітету і рівня апоптозу та порівняння динаміки цих показників можна повністю використовувати в комплексі критеріїв, що визначають ефективність хемопроменевого лікування РПК.

## Література

1. Гершанович М.Л., Філов В.А., Акимов М.А. *Введение в фармакотерапию злокачественных опухолей.* — СПб: Сотис, 1999. — 143 с.
2. Cohen J.J., Al-Rubeai M. // *Trends Biotechnol.* — 1996. — Vol. 13. — P. 281.
3. Крутова Т.В., Островская Л.А., Рыкова В.А., Корман Д.Б. // *Изв. Акад. наук. Сер. Биол.* — 1994. — № 5. — С. 738–744.
4. Гарин А.М., Хлебнов А.В. *Справочник практической химиотерапии.* — М.: Росмэн, 1995. — 309 с.
5. Сивашинский М.С., Салганик Р.И. // *Вопр. онкол.* — 2001. — Т. 47, № 1. — С. 66–68.
6. Davis A.J., Tannock I.F. // *Lancet Oncol.* — 2000. — Vol. 1. — P. 86–92.
7. Burger M.M. // *Ther. Umsch.* — 2001. — Vol. 58. — P. 695–700.
8. Davis D.W., Buchholz T.A., Hess K.R. et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2003. — Vol. 9. — P. 955–960.

Д.А. Чумак, І.М. Кривчанський,  
О.П. Пересунько, Ф.С. Назарко,  
А.В. Саргош

*Буковинський державний медичний  
університет (Чернівці)*

## **Застосування електрогальванохімотерапії в лікуванні лейкоплакії та склерозуючого лишая вульви The use of electrogalvanochemotherapy in treatment for leukopenia and kraurosis of the vulva**

Лейкоплакію і склерозуючий лишай відносять до доброякісних передракових захворювань шкірно-слизового покриву вульви. Встановлено що вони патогенетично зумовлені нейрогенними, ендокринними, обмінними та інфекційними факторами [1–4].

Лейкоплакія і склерозуючий лишай є самостійними формами захворювання вульви і водночас різними стадіями єдиного процесу. Між лейкоплакією і склерозуючим лишаєм існують перехідні форми. Первинною вважають лейкоплакію, яка може стати фактором для розвитку склерозуючого лишая [1, 5–9].

Лейкоплакія і склерозуючий лишай вульви, згідно із сучасними літературними даними, становлять поліетіологічні захворювання.

У 0,6 % жінок (від загальної кількості хворих на онкогінекологічні захворювання) виникає склерозуючий лишай. Він пов'язаний з менопаузою і розвивається на фоні дефіциту естрогенів, інволютивно-атрофічних процесів вульви, а також на фоні нейроендокринних факторів, часто у хворих з ожирінням і цукровим діабетом [1, 2, 6, 10].

Mahmud і співавт. вказують на інфекційний генез лейкоплакії і склерозуючого лишая вульви і, зокрема, папіломавірусну інфекцію [11].

Лейкоплакія вульви — це доброякісне передракове захворювання. Вона супроводжується зроговінням і ущільненням епітелію соромітних губ і слизової оболонки малих статевих губ, покриттям їх білою плямою. Хворі скаржаться на сверблячку зовнішніх статевих органів.

Пацієнтки із склерозуючим лишаєм вульви скаржаться на сверблячку, яка посилюється вночі, і на сухість шкіри зовнішніх статевих органів, що призводить до травмування шкіри, інфікування і розвитку вульвіту, ранимості слизової оболонки, атрофії зовнішніх статевих органів та звуження входу в піхву.

Тривала сверблячка та інші скарги не минали від застосування мазей: преднізолонової, естрогенової, анестезинової, димедолової, 0,5 %-ної новокаїнової. Короткочасне полегшення наставало від прийому знеболювальних і введення в підшкірну клітковину вульви 0,5 %-го розчину новокаїну.

Метою дослідження є вивчення ефективності електрогальванохімотерапії в лікуванні лейкоплакії та склерозуючого лишая вульви.

Введення лікарських засобів за допомогою постійного струму широко застосовується у лікуванні багатьох захворювань. В порівнянні з іншими методами введення цитостатиків, електрогальванохімотерапія зменшує або повністю виключає їх побічну дію.

У доступній літературі немає повідомлень про застосування електрогальванохімотерапії (5-фторурацил чи цисплатин) у хворих на лейкоплакію і склерозуючий лишай вульви.

Проаналізовано результати лікування 93 хворих із лейкоплакією і склерозуючим лишаєм вульви. Вік хворих — від 36 до 85 р., тривалість захворювання — від 5 міс. до 8 р. Серед 82 пацієнток на цукровий діабет хворіли 11.

Було здійснено лікування за допомогою гальванічного апарата «Поток-1». На статеві губи, клітор і дистальну частину піхви накладали марлеву серветку, змочену розчином 5-фторурацилу (500 мг), до якого додавали 2 мл димексиду, поверх якої накладали негативний електрод. Другий, позитивний електрод накладали на шкіру куприка, поверх прокладки, змоченої фізіологічним розчином NaCl. Щільність струму при проведенні електрофорезу була 0,01–0,1 мА/см<sup>2</sup>. Курс лікування 15–20 процедур.

Поліпшення стану хворих відзначалося вже після 1–2 процедур, проходила сверблячка вульви, поступово зникали білі плями і бляшки, наставала епітелізація екскоріацій і виразок та зникнення інших проявів хвороби. У всіх пролікованих жінок отримано позитивний результат — одужання. Ускладнень під час лікування не було.

При неефективності консервативного лікування, зокрема променевої терапії, використовували оперативний метод лікування: вульвектомію, або паравульварну денервацію, після яких нерідко виникали рецидиви. В цих ситуаціях метод електрогальванохемотерапії виявився ефективнішим.

При спостереженні впродовж 6 міс. — 7 р. у 3 хворих, які отримали по 7 процедур, і у двох хворих із супутнім цукровим діабетом виник рецидив захворювання. Після проведення повторного лікування цим хворим (20 процедур електрогальванохемотерапії) настало одужання. Повторних рецидивів не було.

Отже, можемо зробити такі висновки.

На лейкоплакію і склерозуючий лишай вульви хворіють переважно жінки похилого віку, нерідко захворювання поєднується з цукровим діабетом.

Своєчасно проведена електрогальванохемотерапія 5-фторурацилом в поєднанні з димексидом є ефективним методом лікування лейкоплакії і склерозуючого лишая вульви.

Лікування даним методом не супроводжується ускладненнями, характерними для системної хемотерапії.

## Література

1. Штемберг М.И. Крауроз и лейкоплакия вульвы. — Кишинев, 1980. — 251 с.
2. Малишев Л.Н. // Нейроэндокринные аспекты крауроза вульвы: Тез. докл. республ. науч.-практ. конф. — Казань, 1981. — С. 69–70.
3. Воробьева Л.И. и др. // Лікар. справа. — 1998. — № 6. — С. 82–83.
4. Атрофян Л.А. и др. // Рос. онкол. журн. — 2004. — № 5. — С. 22–25
5. Лукашенко Н.П., Милянський А.И. // Дерматол. и венерол. — 1990. — Вып. 25. — С. 68–70.
6. Жаров А.В. и соавт. // Акуш. и гинекол. — 1996. — № 6 — С. 39–40.
7. Влахов Н., Парушева Д. и др. // Мед. радиол. — 1990. — Т. 35, № 3. — С. 53.
8. Груздева А.А. // Вісник стоматол. — 2001. — № 2. — С. 5–16.
9. Сенютювич Р.В. и др. Сумісне застосування променевої та електрохемотерапії. // Актуальність питання променевої терапії та лікування онкозахворювань. — 2004. — С. 71–78.
10. Улашик В.С. Теория и практика лекарственного электрофореза. — Минск, 1976
11. Mahmud N., Murasani T., Gyoloka N. et al. // Asia Oceania J. Obstet. Gynecol. — 1992. — Vol. 18, № 3. — P. 231.

Д.А.Чумак, Л.І.Пахолко, О.П.Пересунько, В.П.Унгурян, А.В. Саргош

*Буковинський державний медичний університет (Чернівці)*

## Оптимізація хемопроменевого лікування раку легень в поєднанні із застосуванням антиоксидантних комплексів

### Optimization of lung cancer chemoradiation treatment combined with antioxidant complexes

У хворих на рак легень (РЛ) при застосуванні циклофосфану і променевої терапії (ПТ) в організмі збільшується концентрація продуктів пероксидного окиснення ліпідів, що призводить до інтоксикації. Потужним антиоксидантом та радіопротектором є мелатонін, якому притаманні імуностимулювальні, антипроліферативні, онкостатичні і нейропротекторні властивості [1–4].

Метою дослідження є підвищення ефективності та зменшення токсичних проявів хемопроменевої терапії (ХПТ) у хворих на РЛ із застосуванням мелатоніну, аевіту, настоянки ехінацеї та лаферону.

Упродовж 2004 року у Чернівецькому обласному клінічному диспансері обстежено і проліковано 92 хворих на РЛ. Вони отримали ПТ із застосуванням антиоксидантних комплексів фітотерапії, мелатоніну та лаферону. Позмінно, внутрим'язово 10 днів 18 хворим за годину до гамма-терапії вводили цитостатик — циклофосфан (200 мг) і мелатонін (6 мг) per os; вранці і ввечері по 3 мг; вітамін А по 100 000 МО тричі на день per os, вітамін Е по 0,1 г 3 рази на день. Дистанційну гамма-терапію проводили на апараті АГАТ-Р1У з 2 зустрічних полів 5 разів на тиждень по 2 Гр до сумарної дози 42–46 Гр. Умови гамма-опромінювання залежали від розмірів та локалізації пухлини, а також поширення процесу на сусідні органи.

Вік хворих коливався від 37 до 78 років. Діагноз був підтверджений цитологічно та гістологічно. Плоскоклетинний рак виявлено у 39 пацієнтів, низькодиференційований — у 26, аденокарциному — у 27. Усі хворі задовільно перенесли лікування, що дозволило закінчити курс ХПТ із застосуванням мелатоніну, вітамінів А та Е, настоянки ехінацеї та лаферону (18 хворих). Оцінка результатів лікування проведена за загальноприйнятою методикою клінічних спостережень за перебігом захворювання, а також на підставі даних рентгенологічних, томографічних, біохемічних, лабораторних та інструментальних методів. Повна регресія пухлини була відзначена в 7 хворих, часткова регресія пухлини і метастазів на понад 50 % — у 53 пацієнтів, у 29 — первинний осередок зменшився на 25–40 % й у 3 осіб виявлено прогресування хвороби (Т4). Комбіноване застосування ХПТ, мелатоніну, антиоксидантних комплексів у хворих на РЛ попереджує виникнення побічних ефектів від ХПТ.

Отже, було зроблено такі висновки.

Застосування ХПТ для хворих на РЛ у поєднанні з мелатоніном, антиоксидантними комплексами та лафероном приводить до зменшення пухлин, токсичності, а також відсутності променевої реакції (пульмоніту, дерматиту та лейкоцитропенії).

Задовільна переносність і більш висока ефективність опромінювання в поєднанні з циклофосфаном, мелатоніном, антиоксидантними комплексами дають підставу для їх використання в паліативному лікуванні хворих на РЛ.

### Література

1. Черновская Н.В., Пишак В.П. Влияние мелатонина и серотонина на суточный ритм функции почек эпифизэктомированных крыс // Хронобиол. и хронопатол. — М., 1981. — С. 247.
2. Загорський І.І., Пішак В.П., Мецишен І.Ф. // Фізіол. журн. — 1999. — Т. 45, № 4. — С. 69–76.
3. Барчук А., Гельфонд М., Арсеньев А. // Паліативн. мед. и реабилитация. — 2004. — № 1. — С. 29–36.
4. Ганул В.Л. // Лікування та діагностика. — 2004. — № 1. — С. 29–33.

Ю.Л. Шальков, Ю.Г. Федченко,  
Л.М. Герасимова

Харківська медична академія післядипломної освіти,

Харківський обласний клінічний онкологічний диспансер

### Оцінка факторів ризику раку шлунка в системі скринінгу

### Evaluation of risk factors of gastric cancer in screening system

Висока частота раку шлунка (РШ) в III–IV стадіях захворювання (75–82 %) серед тих, хто первинно звернувся по медичну допомогу, не дозволяє задовільно розв'язувати проблему поліпшення результатів і збільшення 5-річної виживаності. Лише своєчасна діагностика раннього РШ є головним критерієм успішної терапії захворювання. Нині це завдання вирішують методом скринінгу, що містить систему організаційних заходів, спрямовану на своєчасне виявлення злоякісних новоутворів.

Існують дві принципові програми скринінгу: масова, що передбачає профілактичне обстеження всього населення, і програма скринінгу груп людей підвищеного ризику захворювання. Перша програма розрахована на обстеження практично всіх віком 40 років і старше (1 раз на 1–2 роки). Незважаючи на низький (0,12 %) відсоток розпізнавання раку, в 75 % випадків виявляється рак першої стадії, тобто обмежений лише слизовою чи підслизовою оболонкою. Однак програма масового скринінгу вимагає дуже високих економічних витрат і тому вона виправдана лише в країнах з високою захворюваністю на РШ (Японія).

Програма скринінгу груп ризику значно економічніша, оскільки спочатку передбачає добір пацієнтів,

у групі яких очікується вища, ніж у загальній популяції захворюваність на РШ. Згідно з даними, отриманими Л.М. Портним (1999), виявлення захворювання у сформованій групі підвищеного ризику значно зростає і складає 1,88 %, що порівняно з програмою масового скринінгу у 15–17 разів вище.

Проте, використовувані програми скринінгу груп ризику багато в чому є недосконалими і значно відрізняються одна від одної. Головний їх недолік полягає в неадекватній, тобто суб'єктивній оцінці факторів, за якими формуються групи хворих. Так, В.М. Єфетов основним фактором ризику вважає передракові захворювання шлунка, І.В. Василенко (2003) надає першорядного значення генетичним критеріям; Л.П. Ликов (2003) — стану імунологічного статусу хворих; Н.В. Харченко (2002) — хелікобактерній інфекції.

Зазначені фактори, безперечно, мають місце при РШ, однак, як правило, досить специфічні й у побудові системи скринінгу є неприйнятними. Це поліетіологічне захворювання, у виникненні якого жоден із дослідників не відкидає ролі шкідливих звичок,

#### Ранговий розподіл основних факторів ризику РШ

Фактор ризику РШ	Ранговий розподіл
Вік понад 60 років	1,52
Чоловіча стать	0,69
Вік молодше 59 років	0,48
Наявність спадкової онкопатології	0,35
Група крові А (II)	0,10
<b>Фактори харчування і шкідливих звичок:</b>	
Тривале інтенсивне тютюнопаління	1,86
Регулярне вживання міцних алкогольних напоїв	1,58
Підвищене вживання м'ясних продуктів і тваринних жирів	1,32
Підвищене вживання солі	1,09
Перевага смажених їжі	0,77
Зміщення прийому їжі на вечірній час	0,65
Високий рівень споживання консервованих продуктів	0,40
Перевага гострим спеціям	0,31
Нерегулярний прийом їжі	0,22
<b>Фактори супутньої патології:</b>	
Низька шлункова секреція соляної кислоти (включаючи ахілію)	2,05
Наявність хелікобактерної інфекції	0,42
Хронічні гастрити	0,28
Поліпи шлунка	0,17
Виразкова хвороба шлунка	0,16
Перенесені в минулому операції на шлунку	0,09
Наявність виразки 12-палої кишки	+0,27
Висока шлункова секреція	+0,39

що супроводжують чи передують захворюванню, як і аліментарного компонента, що, у свою чергу, об'єднує всі перелічені чинники.

В основі скринінгу груп ризику, як відомо, лежить анкетування відповідних контингентів осіб, які стан свого здоров'я оцінюють у світлі окреслених питань, що тією чи іншою мірою характеризують причини патологічного процесу. Незважаючи на простоту і дійсну можливість виявити пацієнта з ризиком РШ, анкетування має негативні моменти, що знижують можливість одержати більш повну інформацію про наявність захворювання. Це, як правило, чимало поставлених питань, невисокий рівень соціального статусу пацієнта, здатного орієнтуватися в суті запитань питань. Однак головний недолік багатьох анкет — це формування питань без урахування їх значення щодо інформативності. Обґрунтовано вважати, що принцип рангового відбору відомостей дозволяє: скоротити кількість малоінформативних поставлених питань і підвищити якість інформації для подальшого формування груп відповідного ризику РШ.

Зазначене є передумовою розробки нового підходу розподілу пацієнтів на групи ризику з урахуванням рангового значення «канцерогенних» факторів. З цією метою, застосувавши метод індивідуального прогнозу Неймана — Пірсона, визначали питому вагу відповідних факторів (так званій прогностичний коефіцієнт J), які тією чи іншою мірою впливають на виникнення РШ. Отже, це уможливило побудову опитувальної анкети за питою вагою (рангом) згаданих факторів, виходячи з їх пріоритетності.

У методологічному плані інформативна цінність ознак захворювання визначалася вивченням вірогідності кожного з них у рандомізованих групах: груп хворих із установленим РШ (302) і груп пацієнтів без онкологічного процесу (461).

У наших спостереженнях ранговий розподіл основних факторів ризику РШ (відповідно до загальновищаних канонів) виявився таким (таблиця).

Багато факторів, і особливо харчування, лише потенціюють один одного. Наприклад, наявність солі в консервованих і смажених продуктах.

За сумою наведених факторів ризику обстежені пацієнти можуть бути підрозділені на групи малого, середнього і високого ризику виникнення РШ. При цьому, виходячи з максимального значення негативних факторів, — їхня сума дорівнює (-14,51), величина факторів малого ризику складає (0–30 %) — 0–4,35; середнього ризику захворювання (30,1–70 %) становить -4,36–10,16 і, нарешті, високого ризику розвитку РШ слід очікувати в пацієнтів з величиною суми (70,1–100 %), що дорівнює -10,17–14,51.

Запропонований алгоритм підрозділу хворих на групи ризику містить лише 22 запитання і, на нашу думку, є тим мінімумом, з яким пацієнти можуть самостійно «справитися» і відповісти на питання без залучення медичних працівників на першому етапі скринінгу.

В.І. Яриніч, Т.П. Максимова,  
І.М. Макарук, Т.В. Оніцева

*Кіровоградський обласний онкологічний диспансер*

## **Епідеміологія злоякісних новоутворів та організація допомоги онкологічним хворим у Кіровоградській області** **Epidemiology of malignant tumors and organization of aid to cancer patients in Kirovograd region**

Кіровоградська область належить до регіонів з високим рівнем онкологічної захворюваності. За уточненими даними обласного канцер-реєстру, в 2004 р. тут зареєстровано 4528 випадків захворювань на злоякісні новоутвори, що становить 414,5 на 100 тис. населення при середньоукраїнському показнику 2003 р. — 325,0.

Завдяки лікувально-профілактичним заходам та поліпшенню діагностичних методів протягом останніх трьох років фіксується динамічне зростання зазначеного показника — 380,0; 394,8 і 414,3. У структурі захворюваності перші 5 місць посідають злоякісні пухлини, що відображено в табл. 1.

*Таблиця 1*

*Структура онкологічної захворюваності*

Захворювання	Кількість хворих, п/%		
	2002 р.	2003 р.	2004 р.
Рак трахеї, бронхів, легень	54,6/14,4	54,6/13,7	58,3/14,1
Новоутвори шкіри	40,2/10,6	57,2/14,5	56,8/13,7
Рак грудної залози	64,2/9,1	63,3/8,0	69,3/9,1
Рак шлунка	32,8/8,7	30,5/7,7	27,6/6,7
Рак прямої кишки	20,8/5,5	22,4/5,7	22,8/5,5

У структурі захворюваності чоловічого населення найчастіше (60,4 %) зустрічаються рак легень (22,9 %), рак шкіри та меланома (12,3 %), рак шлунка (8,3 %), рак передміхурової залози (6,4 %), рак прямої кишки (5,8 %). Провідні 5 місць (56,4 %) у структурі захворюваності жіночого населення займають рак шкіри та меланома (18,3 %), рак грудної залози (17,9 %), тіла матки (8,6 %), шийки матки (6,7 %), ободової кишки (4,6 %).

У структурі вікової та статеві-вікової захворюваності на злоякісні пухлини, як в цілому, так і серед чоловіків та жінок окремо, рангові місця вікових груп мають рівнозначний відсотковий розподіл, але зі значним перерозподілом відсотків серед вікових груп (табл. 2).

Вивчення вікових показників захворюваності показало, що вони істотно відрізняються. Перш за все рівень захворюваності залежить від вікової групи та статі. Починаючи з вікової групи до 29 р. у чоловіків, у кожній наступній 10-річній групі, включаючи групу

Таблиця 2

## Структура вікової та статеві-вікової захворюваності

Вікова група, років	Рангове місце	Кількість хворих, %		
		разом	чоловіків	жінок
55–74	1	52,6	60,1	45,0
75 і старше	2	23,9	20	27,8
30–54	3	21,5	17,7	25,2
до 29	4	2,1	2,2	2,0

50–59 років, показник захворюваності потроєється, у віковій групі 60–69 років — подвоюється, а у віковій групі 70 років і старше підвищується дещо більше, ніж в 1,5 рази порівняно з попередньою групою. У жінок же вікової групи 30–39 років показник захворюваності на 100 тис. населення у 5 разів перевищує (109,1 проти 23,2) показник вікової групи до 29 р., далі у віковій групі 40–49 років він збільшується втричі, в наступних трьох групах — в 1,5 рази. При цьому при таких локалізаціях, як рак шкіри і меланома шкіри, новоутвори легень, губи, шлунка, ободової кишки і прямої кишки, грудної залози спостерігається ріст у кожній наступній віковій групі, при раку шийки матки пікових значень показник досягає у віковій групі 50–59 р., при раку тіла матки і яєчників — у віковій групі 60–69 років. Серед чоловіків ріст показника захворюваності в кожній наступній віковій групі спостерігається при раці шлунка, ободової і прямої кишок, легень, шкіри і меланоми і при раці передміхурової залози, губи і ротової порожнини захворюваність пікових значень досягає у віковій групі 60–69 р. (відповідно 33,6 і 61,8); при раці стравоходу в групі 50–59 р. (38,9), нирки в 60–69 років (51,2), сечового міхура в групі 70 років і старше (162,2), як і при гемобластозах.

Статеві-вікові особливості онкологічної смертності від окремих форм злоякісних новоутворів в основному повторюють характеристики захворюваності.

Найвищий відсоток співвідношення показника смертності та захворюваності в 2004 р. при злоякісних пухлинах ротової порожнини і глотки, шлунково-кишкового тракту, легень, яєчника і гемобластозах, який коливається в межах від 52,4 % при гемобластозах до 78,6 % при раці шлунка, свідчить про низький рівень раннього виявлення злоякісних новоутворів.

Вікові особливості злоякісних пухлин відіграють важливу роль при формуванні груп ризику, скринінгу раку грудної залози, шийки матки, прямої кишки, при диспансеризації та оздоровленні осіб з передпухлинною патологією, тобто при вторинній профілактиці злоякісних новоутворів.

Задавленість та летальність до 1 року — це два показники, які найкраще характеризують лікувально-діагностичний рівень в онкології. Питома вага хворих IV та III стадій візуальних локалізацій в 2004 році дещо знизилась і склала 17 проти 18,4 % у 2003 р.

Простежується хвилеподібна крива показника задавленості при раці ротової порожнини з амплітудою коливання від 50,5 до 66,7 %, раці губи від 1,5 до 7,8 %, шлунка — від 26,3 до 32,5 %, прямої кишки і ануса — від 11,4 до 19,8 %. Стабілізувався відсоток задавленості у випадках раку шийки матки — 15,1 % (по Україні — 20,2 %), тіла матки — 2,2 % (по Україні — 4,8 %), в 1,5 рази знизився щодо раку яєчників, в 2,9 рази — раку сечового міхура.

Якщо встановлення стадійності процесу є дещо суб'єктивним, то показник летальності до 1 року є більш об'єктивним, одним із інтегральних, та дозволяє комплексно оцінити стан онкологічної допомоги, зокрема якість діагностичної і лікувальної роботи. В порівнянні з попереднім роком він значно знизився (28,8 проти 34,2 %), але залишається високим: для раку шлунка — 57,3 %, стравоходу і легень по 52,8 %, ротової порожнини — 41,9 % і злоякісних лімфом — 39,3 %.

Звичайно, такий стан можна повернути на краще тільки при одній умові — при поліпшенні профілактичних оглядів, приведенні до належного рівня скринінгових програм, застосовуючи цитологічний метод для виявлення передпухлинних захворювань раку жіночої статеві сфери, вмiло користуючись пальпаторним обстеженням грудних залоз. Необхідні активна робота оглядових кабінетів, в тому числі й проктологічних, високий рівень знань усіх рангів медпрацівників з питань онкології, і найголовніше — високий рівень організації з боку завідувачів поліклінічних відділень, начмедів. Не вдається реально збільшити відсоток хворих, що їх виявляють при профоглядах, який за останні три роки не перевищує 17 %.

Морфологічно підтверджено в 2004 р. 72,7 % злоякісних новоутворів проти 70,2 в 2002 р., найвищий рівень морфологічно верифікованих пухлин у візуальних локалізаціях: губи — 93,8 %, шкіри — 96 %, шийки матки — 98,7 %, щитоподібної залози — 93,5 % та гемобластозів — 98,9 % і тіла матки — 97,4 %, найнижчий при раці легень — 38,6 % і стравоходу — 44,8 %. Таким чином, стан морфологічної верифікації злоякісних пухлин потребує значного поліпшення, особливо при авізуальних локалізаціях раку.

У 2004 р. смертність від раку знизилась до 204,8 на 100 тис. населення проти 216,0 у 2002 р., але високою залишається для раку легень — 42,4, шлунка — 21,7, грудної залози — 28,2, яєчника — 10,4, передміхурової залози — 14,4. Деякі райони мають значну розбіжність цього показника щорічно, на що постійно звертають увагу керівники лікувально-профілактичних закладів області. Кількість пролікованих із тих, хто захворів, склала 64,2 % (по Україні — 61,8 % за 2003 р.) — і це є критерієм, який лежить в основі зниження смертності.

На Кіровоградщині існує значна матеріальна база і два спеціалізованих онкологічних диспансери на 280 ліжок та 5 в обласній дитячій лікарні. У зв'язку зі

зменшення населення в області за 3 роки на 55,3 тис. (2001 р. — 1141,7 тис.; 2004 р. — 1086,4 тис.) кількість ліжок із розрахунку на 10 000 населення збільшилася до 2,62 проти 2,41 в 2001 році, а на 1000 хворих зменшилась і склала 67,4 проти 71,1 в 2001 р., що значно нижче середньоукраїнського показника 2003 р. — 75,1, тобто зростання онкологічної захворюваності при стабільному ліжковому фонді призводить до зменшення забезпечення онкологічними ліжками в перерахунку на 1000 хворих. З огляду на нормативний рівень, дефіцит ліжок в області для лікування онкологічних хворих у 2004 р. склав 49 % (по Україні — 38,8 % в 2003 р.), що веде до зменшення можливості населення отримати кваліфіковану онкологічну допомогу.

В онкодиспансерах області працює 23 онкологи, в онкокабінетах штати онкологів укомплектовані сумісниками, більшість яких не мають спеціальної підготовки.

Для облонкодиспансеру за рахунок державного бюджету придбані сканер діагностичний ультразвуковий Voluson 730 Pro та кріохірургічна установка «Дніпро Кріо» № 121–132, за рахунок обласного бюджету — мамограф Senograph-800 GE тощо, активізувалася санітарно-просвітня робота в області.

При обласному онкодиспансері функціонує централізована цитологічна лабораторія, яка щорічно переглядає 265–275 тисяч мазків цитологічного скринінгу. В області відкрито три мамологічних кабінети, які оснащені мамографами. В усіх центральних районних та міських лікарнях виділені лікарі, які пройшли спеціальну підготовку на базі облонкодиспансеру та займаються діагностикою захворювань грудної залози на місцях. Методичне керівництво з питань організації скринінгу, діагностики, лікування та реабілітації хворих на передрак та рак грудної залози здійснює облонкодиспансер.

Таким чином, проводиться широкий спектр організаційно-методичних заходів, фінансування галузі, спрямовані на поліпшення результатів як щодо раннього виявлення, так і при лікуванні злоякісних пухлин.

Профілактичні огляди становлять потужний метод боротьби зі злоякісними пухлинами, але на сучасному етапі вони практично втрачено досвід організації та їх проведення. Велика кількість осіб похилого віку, які найбільше потребують періодичних обстежень, оглядами не охоплені. Саме у них найчастіше реєструються за давні форми раку. Функціонує 102 жіночих оглядових кабінети, в поліклінічних відділеннях профілактики міських, центральних районних і дільничних лікарень. У 2004 р. в оглядових кабінетах обстежено 134,6 тисяч жінок, що складає 51,3 % усіх жінок, охоплених цитологічним скринінгом.

У системі профілактичної роботи диспансерне обслуговування поставлених на облік онкохворих та осіб із передпухлинною патологією, на жаль, ще має значні похибки, наприклад, при диспансеризації хворих з передраковою патологією в загальнолікарняній мережі.

Негативно впливає на диспансеризацію і недостатня робота онкокабінетів, які розгорнуті, але укомплектовані, головним чином, сумісниками, що не дає можливості повною мірою контролювати диспансерне спостереження за цією категорією хворих. Особливо несприятливо розв'язується проблема диспансеризації хворих терапевтичного профілю. Суттєвої уваги потребує і диспансеризація хворих із фоновою та передпухлинною патологією жіночих статевих органів. На місцях лікарі акушери-гінекологи докладно не займаються оздоровленням диспансерної групи хворих через те, що працюють у жіночих консультаціях за поточними графіками роботи терміном лише в 3–6 місяців, що не дає можливості в повному обсязі оздоровлювати хворих.

На виконання наказу МОЗ України від 30.12.1992 р. № 208 «Про заходи подальшого поліпшення і розвитку онкологічної допомоги населенню» та завдань обласної програми «Онкологія» на 2002–2006 роки, в області здійснюються заходи, спрямовані на вдосконалення знань з онкології лікарів-онкологів, лікарів загальнолікарняної мережі, середніх медпрацівників, які самостійно працюють на ФП і ФАПх, та акушерок оглядових кабінетів, упроваджуються в практику нові методи профілактики та лікування передракових та злоякісних пухлин.

Щорічно, згідно з наказами УОЗ Кіровоградської обласної державної адміністрації, на базі облонкодиспансеру на семінарських заняттях проходять підготовку з питань онкології від 800 до 1200 медичних працівників. Підвищенню знань з онкології та уваги до цих питань лікарів загальнолікарняної мережі сприяє проведення обласних конференцій і семінарів, діяльність товариства онкологів, видання інструктивно-методичних листів тощо.

У 2004 р. проведена значна робота з подальшого поліпшення організації служби. Питання про стан надання онкодопомоги населенню розглядали на розширеній колегії УОЗ та оперативній нараді у начальника УОЗ КОДА. Видано наказ УОЗ щодо вдосконалення онкогінекологічної служби. Як завжди, в постійному режимі працювала ОПЕК. Здійснено 39 виїздів у райони області, при цьому проконсультовано 1978 хворих. На базі ООД та при виїзних семінарах з питань онкології охоплено 1170 медпрацівників, проведені передатестаційні цикли занять з лікарями всіх профілів, практикувалися робочі місця на базі ООД, проведено три конференції з питань онкології для лікарів загальнолікарняної мережі, одна — для лікарів загальної практики; майже у всіх ЦРЛ відкриті діагностичні центри. Все це повинно було дати зрушення в кращий бік, насамперед, у своєчасному виявленні візуальних локалізацій раку. Але очікуваного результату майже не отримано.

Аналіз діяльності районів показує, що на відсутність позитивного результату впливає не тільки відсутність тієї чи іншої діагностичної апаратури, а перш за все, незадовільний стан організаційної роботи з боку керівників і низький рівень знань лікарів з

---

питань онкології, а в деяких випадках і безвідповідальність кадрів. Через плінність та непідготовленість лікарів-онкологів у районах онкологічні кабінети не є організаційними центрами раннього виявлення та своєчасного лікування, а в подальшому — й спостереження за онкологічними хворими лікарями всіх профілів.

Незважаючи на зміцнення матеріальної бази лікувальних закладів, і перш за все УЗД-апаратами, ендоскопічною технікою, рівень обстеження хворих залишається низьким. У зв'язку з недоукомплектованістю рентгенологами, застарілим парком рентгенологічного обладнання, можливості рентгенологічної діагностики злоякісних пухлин значно знижуються.

Залишається проблемною відсутність у багатьох районах Кіровоградщини патологоанатомічних лабораторій, що заважає своєчасно діагностувати патологію, а потім її лікувати. На наш погляд, це незамінно для поліпшення результатів як в онкології, так і в інших суміжних напрямках охорони здоров'я. Був і залишається недостатнім рівень організації медичної допомоги на місцях — не можна ставити проблему, не вивчивши її досконало; це є прерогативою головних лікарів.

Рівень роботи поліклініки має бути головним у проведенні профілактичних оглядів, і це стосується не тільки оглядових, але й усіх кабінетів, фахівців, а також хворих, які перебувають у стаціонарі, з обов'язковою увагою до захворювань, притаманних певному віку людини.

Потрібно докласти значних зусиль для збільшення ефективності скринінгових методів раннього виявлення патології, насамперед цитологічного, методу самообстеження грудних залоз та мамографічного, пальцевого контролю прямої кишки та інших за віковими групами.

Постановка на облік хворих має бути обґрунтованою даними об'єктивних методів, особливо для хворих, які на кінець року не обстежені і багато років не лікувалися.

Необхідно вжити всі заходи обстеження осіб із підозрою на рак та лікувати їх з уже підтвердженим діагнозом. Широко запровадити лікування диспансерної групи хворих і, перш за все, з ерозіями шийки матки, фіброміомами, старечими хворобами шкіри, губи та ін. Більш наполегливо, з розумінням проблеми, проводити санітарно-просвітницьку роботу, що дасть можливість підвищити медичну культуру населення.

**Науково-практична конференція  
«Актуальні питання ядерної медицини»**

2–4 листопада 2005 р.,

Чернігів

**Scientific and practical conference  
"Urgent Issues of Nuclear Medicine"**

2–4 November 2005

Chernigiv

Матеріали конференції  
Proceedings of the conference

---

**Показчик авторів публікацій  
науково-практичної конференції  
«Сучасні проблеми ядерної медицини»  
(2–4 листопада 2005 р., Чернігів)**

Авраменко О.І. 476	Мужичук О.В. 447, 450
Астап'єва О.М. 447, 488	Новопашенная В.В. 494
Афанасьєва Н.І. 447, 450	Одерій О.О. 491
Бєлий О.М. 447	Одинока Н.І. 447, 488
Бондар Л.В. 473	Олійник О.Б. 459
Боярська О.Я. 453	Орленко В.Л. 483
Бутрім О.І. 494	Паскевич О.І. 447
Васильєв Л.Я. 450, 488	Полежаєв В.Г. 494
Войт Н.Ю. 464, 485	Полякова Н.І. 476
Гаєва С.К. 453	Радченко О.А. 447
Грушка Г.В. 447, 488	Романова Н.П. 459
Гульчій М.В. 456, 459, 461	Савицький С.Ю. 477, 483
Давидович Н.Я. 462	Савка І.С. 494
Джужа Д.О. 485	Саган Д.Л. 487
Зубкова Г.А. 462, 471, 483	Северин Ю.П. 480
Іщенко В.П. 480	Славнов В.М. 462, 483
Камінська А.Л. 469	Солодянникова О.І. 480, 485, 487
Кобяков С.К. 471	Старіков В.І. 447
Ковпан Н.О. 462	Степаненко А.П. 459
Козак О.В. 464	Степаненко О.А. 453
Копилова О.В. 453	Строганова Н.П. 477
Крахмальова Л.П. 485	Сукач Г.Г. 487
Крушинський М.В. 476	Ткаченко Г.І. 488
Кундін В.Ю. 467, 469, 475	Ткаченко Ю.Г. 447, 488
Кущаєва Є.С. 456, 459, 461	Тонковид О.А. 456, 461
Лазар А.П. 469	Трацевський В.В. 485
Лучицький В.Є. 471	Трембач О.М. 464
Лучицький Є.В. 462, 471	Турицина В.Л. 464, 487
Макєєв С.С. 456, 459, 461, 473	Фірсова М.М. 491
Маньковська О.Л. 475	Цветкова В.В. 494
Марков В.В. 462, 483	Цвігун Г.В. 494
Мечев Д.С. 476, 491	Цимбалюк С.М. 459
Миронова О.В. 469	Чобан В.І. 494
Мосендз І.О. 462	Яровий А.О. 456

Н.І. Афанасьева, Г.В. Грушка,  
В.І. Старіков, О.І. Паскевич, О.В. Мужичук,  
О.М. Астап'єва, О.М. Бєлий,  
Ю.Г. Ткаченко, О.А. Радченко, Н.І. Одинока

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

## Діагностика сторожових лімфовузлів у хворих на рак щитоподібної та грудної залози

### Diagnosis of sentinel lymph nodes in thyroid and breast cancer

Діагностика та лікування злоякісних новоутворів — одна з найважливіших медико-біологічних та соціально-економічних проблем України.

Вивчення ступеня поширеності пухлинного процесу у хворих на рак щитоподібної залози (РЩЗ) та рак грудної залози (РГЗ) свідчить, що відсоток місцевопоширених форм зі втягненням у процес лімфатичних вузлів за РГЗ становить 21 % [1], при РЩЗ 40–75 % [2–4]. За даними деяких дослідників, ураження парастернальних лімфатичних вузлів за РГЗ, локалізованого в центральних та медіальних квадрантах, може сягати 60 % [5].

Для таких новоутворів як РГЗ і РЩЗ, розмір первинного осередку прямо корелює з імовірністю появи метастазів у лімфатичних вузлах. Тобто ступінь локальної інвазії первинної пухлини й інвазії в лімфатичні чи кровоносні судини також є фактором, що визначає ймовірність пухлинної дисемінації. Але разом з тим навіть за тироїдної мікрокарциноми ураження лімфовузлів ший спостерігається в 16–64 % випадків [6, 7].

Ступінь поширеності пухлинного процесу зумовлює обсяги первинного протипухлинного лікування та впливає на подальший перебіг захворювання — виникнення рецидивів, регіонарних та віддалених метастазів.

Тому стає зрозумілим, що пошук адекватних методів візуалізації сторожових лімфатичних вузлів (СЛВ), які першими уражуються при поширенні неопластичного процесу поза межі грудної залози (ГЗ) та щитоподібної залози (ЩЗ), — необхідний чинник, що сприяє підвищенню ефективності первинної діагностики пухлини з визначенням стадії неопластичного процесу та забезпечує планування необхідного рівня подальшого лікування й моніторингу.

Метою нашої роботи було визначення чутливості і специфічності методів візуалізації СЛВ у хворих із первинною пухлиною ЩЗ і ГЗ та в оперованих осіб; визначення показань і протипоказань до використання цих методів (лімфосцинтиграфія, кольорова лімфографія).

Було обстежено 27 хворих на РЩЗ (5 чоловіків (18,5 %) і 22 жінки (81,5 %) віком 20 — 74 роки (вікова медіана 47,4 р.) та 30 хворих на РГЗ віком 35–78 років (вікова медіана — 57,5 року). За клі-

нічними ознаками наявності або відсутності первинної пухлини всі хворі були розподілені на групи.

Так, пацієнти з РЩЗ поділені на дві групи: 1-шу — 11 осіб (40,7 %) склали хворі з наявністю пухлини ЩЗ, причому у 3 випадках (27,3 %) лімфовузли ший пальпувалися, у 8 (72,7 %) — не пальпувалися; 2-гу групу — 16 (69,6 %) хворих із видаленою на різних етапах лікування первинною пухлиною ЩЗ, причому у 2 (12,5 %) випадках сторожові лімфовузли пальпувалися, у 14 (87,5 %) — пальпаторно не виявлялися. За даними пальпаторної картини хворі на РГЗ також розподілені на дві групи, — 3-тю та 4-ту. До 3-ї групи ввійшли 24 жінки (80 %) з наявністю первинної пухлини, серед яких у 6 (25 %) пальпувалися аксілярні лімфовузли. До 4-ї — 6 жінок (46,2 %) з видаленою раніше пухлиною ГЗ та з після хірургічним ад'ювантним лікуванням. У всіх цих пацієнток сторожові лімфовузли не пальпувалися.

Розподіл хворих на РЩЗ та РГЗ за клінічними ознаками ураження СЛВ наведено відповідно у табл. 1 та 2.

Таблиця 1

Розподіл хворих на РЩЗ за клінічними ознаками ураження СЛВ

Ознака та група	Кількість хворих	
	абс.	%
1-ша група — наявність пухлини ЩЗ, СЛВ		
пальпуються	3	27,3
не пальпуються	8	72,7
Разом	11	100
2-га група — видалена первинна пухлина ЩЗ, СЛВ		
пальпуються	2	12,5
не пальпуються	14	87,5
Разом	16	100

Таблиця 2

Розподіл хворих на РГЗ за клінічними ознаками ураження СЛВ

Ознака та група	Кількість хворих	
	абс.	%
3-тя група — наявність пухлини ГЗ, СЛВ		
пальпуються	6	25
не пальпуються	18	75
Разом	24	100
4-та група — видалена первинна пухлина ГЗ, СЛВ		
пальпуються	—	—
не пальпуються	6	100
Разом	6	100

Методика визначення СЛВ у хворих на РГЗ і спрямована на виявлення локалізації першого ураженого лімфовузла в лімфатичному колекторі для уточнення стадії захворювання, вибору методу лікуван-

Результати лімфосцинтиграфії сторожових лімфатичних вузлів ший у хворих на РЦЗ (1-ша група)

№ п/п	Лімфосцинтиграфія		Гістологічне дослідження	
	хворий	здоровий	хворий	здоровий
1	+	-	+	-
2	-	+	+	-
3	-	+	+	-
4	+	-	+	-
5	+	-	+	-
6	+	-	+	-
7	+	-	+	-
8	-	+	-	+
9	-	+	-	+
10	-	+	-	+
11	-	+	-	+

У 5 (45,5 %) хворих на РЦЗ за допомогою сцинтиграфічного дослідження виявлено уражені СЛВ ший. Гістологічне підтвердження метастатичного ураження лімфовузлів отримано у 7 (63,6 %).

При лімфосцинтиграфії у 7 (26,9 %) хворих на РГЗ 1-ї групи візуалізувалися СЛВ, гістологічне дослідження дозволило встановити у 18 (69,2 %) випадках метастатичне ураження лімфовузлів, видалених під час хірургічного втручання. Результати порівняння сцинтиграфічного і патогістологічного досліджень хворих цієї групи наведено табл. 4.

Аналіз інформативності лімфосцинтиграфії у неоперованих осіб як із РЦЗ, так і РГЗ показав, що кількість хибно-негативних і хибно-позитивних результатів візуалізації СЛВ є мінімальною переважно у хворих на РЦЗ. Так, чутливість лімфосцинтиграфії у неоперованих пацієнтів становила 70 % при специфічності 100 %. Аналогічна картина спостерігалася й у неоперованих хворих на РГЗ. Але чутливість лімфосцинтиграфії у цих пацієнток була нижчою і дорівнювала 39 % при специфічності 100 %. Зовсім інша ситуація спостерігалася в групах раніше оперованих хворих, що також отримали різні види ад'ювантної терапії — хемопроменевого лікування або застосування гамма-терапії. Чутливість лімфосцинтиграфії в цій групі хворих на тироїдний рак становила 37 % при специфічності 100 %, аналогічні показники в групі хворих на РГЗ дорівнювали 0 та 100 % відповідно. Тобто досить високу інформативність дослідження отримано в пацієнтів з солідними пухлинами ЦЗ та непальпованими лімфатичними вузлами. Чутливість методу при пухлинах ГЗ була нижчою, ніж при новоутворах ЦЗ, а специфічність — такою ж високою. Така висока специфічність при лімфосцинтиграфії за РГЗ описана й іншими дослідниками [10, 11]. Разом з тим отримана нами інформативність лімфосцинтиграфії у оперованих та лікованих раніше пацієнтів була низькою.

Кольорову лімфографію проведено 11 хворим на РГЗ і 2 — на РЦЗ. У 4 (36,4 %) жінок під час

ня онкологічного хворого, обсягу оперативного втручання, а також визначення полів опромінювання та оцінки ефективності лікування хворих на РГЗ і РЦЗ [8, 9].

Класична методика дослідження СЛВ складається з трьох етапів: лімфосцинтиграфічного дослідження, хірургічного видалення із інтраопераційною ревізією лімфатичних колекторів із застосуванням кольорової лімфографії (КЛ) та гістологічного дослідження вилучених СЛВ.

Методика, що застосовувалася нами, складалася з лімфосцинтиграфічного дослідження, КЛ, гістологічного дослідження вилучених лімфовузлів або цитологічного дослідження їх пунктату.

При розробці методики проведення діагностичного дослідження для тих умов, які ми маємо, було вирішено користуватися колоїдним радіофармпрепаратом міченим  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99m}\text{Tc}$ -нанокол), з розміром колоїдних частинок 4–10 нм, що є оптимальним для досягнення поставленої мети. Препарат в об'ємі 0,1–0,2 мл вводили перитуморально чи підшкірно інтра-туморально в 2–4 точки активністю на кожну точку 2–20 МБк. Після ін'єкції масажували точки введення протягом 5 хв, щоб прискорити надходження РФП до лімфатичних судин і вузлів.

Зображення СЛВ одержували використовуючи гамма-камеру («Тамара» ГКС-301Т), налаштовану на енергію 140 кеВ емісійного піка з вікном  $\pm 10\%$  і оснащену коліматором з високою розрізнявальною спроможністю на матриці 256  $\times$  256 пікселів. Використовували два режими збирання інформації — динамічний і статичний. Перший здійснювали протягом перших 15–30 хв після введення РФП з експозицією одного кадру протягом 20 с. При статичному режимі нами обрано такі часові інтервали візуалізації: 1, 3 і 18 (24) год після введення РФП.

Хворим на РГЗ і РЦЗ проводили кольорову лімфографію. Для цього використовували стерильний розчин метилтіонінію хлориду. Барвник вводили в 4–6 точках навколо пухлини за 1,5 год до хірургічного лікування. Під час останнього лікар звертав увагу на наявність або відсутність забарвлених лімфовузлів. Забарвлення лімфовузла свідчить про найбільшу вірогідність наявності в ньому метастазів.

Після одержання гістологічного висновку щодо вилучених лімфовузлів у хворих на РЦЗ і РГЗ, які склали 1-шу і 3-тю групи (дослідження проведено за наявності первинної пухлини у не лікованих раніше хворих), та цитологічного дослідження лімфовузлів пацієнтів з цими формами раку, що ввійшли до 2-ї групи раніше оперованих пацієнтів, яким проводили ад'ювантне лікування, ми вивчали результати чутливості та специфічності лімфосцинтиграфічного методу дослідження і кольорової лімфографії СЛВ із використанням стандартних методів медичної статистики.

Отже, лімфосцинтиграфію СЛВ у хворих на РЦЗ 1-ї групи з подальшим гістологічним дослідженням лімфовузлів проведено 11 пацієнтам. (табл. 3)

Таблиця 4

Результати лімфосцинтиграфії СЛВ у хворих на РГЗ (3-тя група)

№ п/п	Лімфосцинтиграфія		Гістологічне дослідження	
	хворий	здоровий	хворий	здоровий
1	+	-	+	-
2	+	-	+	-
3	+	-	+	-
4	+	-	+	-
5	+	-	+	-
6	-	+	-	+
7	+	-	+	-
8	-	+	+	-
9	-	+	+	-
10	-	+	+	-
11	+	-	+	-
12	-	+	-	+
13	-	+	-	+
14	-	+	-	+
15	-	+	+	-
16	-	+	+	-
17	-	+	-	+
18	-	+	+	-
19	-	+	-	+
20	-	+	+	-
21	-	+	+	-
22	-	+	-	+
23	-	+	+	-
24	-	+	-	+
25	-	+	+	-
26	-	+	+	-

Таблиця 5

Результати кольорової лімфографії СЛВ у хворих на РГЗ (3-тя група)

№ п/п	Лімфосцинтиграфія		Гістологічне дослідження	
	хворий	здоровий	хворий	здоровий
1	-	+	+	-
2	-	+	+	-
3	+	-	-	+
4	-	+	+	-
5	+	-	+	-
6	-	+	-	+
7	+	-	+	-
8	-	+	+	-
9	+	-	-	+
10	-	+	-	+
11	-	+	-	+

хірургічного видалення лімфовузлів лікарі виявили забарвлені лімфовузли. У 2 з них метастатичний характер ураження гістологічно не підтверджено. Це, можливо, наслідок недостатньої інформативності рутинних методів гістологічного дослідження, і в такому разі потрібен прицільний додатковий імуногістохімічний аналіз. Гістологічне дослідження у 6 (54,5 %) пацієнток підтвердило метастатичне ура-

ження лімфовузлів. При проведенні кольорової лімфографії у хворих на РЦЗ ми зіткнулися зі значним забарвленням операційного поля, що заважало ідентифікації паразитоподібних залоз і зворотних нервів. У зв'язку з цим нам довелося відмовитися від КЛ у хворих на РЦЗ. Дані зіставлення КЛ і гістологічного дослідження цих хворих подано в табл. 5.

Аналіз інформативності КЛ у хворих на РГЗ 3-ї групи свідчить, що чутливість дослідження дорівнює 33 % при специфічності 60 %.

Отримана нами низька чутливість дослідження свідчить, що проведення кольорової лімфографії потребує ретельного відпрацювання методики бригадою хірургів-онкологів — визначення місця введення та об'єму барвника.

Таким чином, отримані нами результати відповідають даним інших дослідників [12–14] стосовно недоцільності проведення лімфосцинтиграфічного дослідження СЛВ у оперованих раніше хворих через порушення природного лімфодренажу в зонах можливого розташування СЛВ і свідчить про доцільність застосування лімфосцинтиграфії у клінічній практиці для візуалізації СЛВ у хворих на РЦЗ і РГЗ.

Таким чином, лімфосцинтиграфія — високоінформативне дослідження при візуалізації СЛВ у хворих на РЦЗ і РГЗ з наявністю первинної пухлини.

Візуалізація СЛВ дозволяє з високим ступенем вірогідності діагностувати наявність метастазів у лімфовузлі, визначати на фоні цього стадію захворювання та планувати адекватне спеціальне протипухлинне лікування.

Категоріями хворих на РГЗ і РЦЗ, яким доцільно проводити лімфосцинтиграфію, є:

особи з наявністю первинної пухлини;

з неоперованими пухлинами, в яких лімфовузли не пальпуються;

з невеликою за розміром первинною пухлиною.

Недоцільно проводити лімфосцинтиграфію для верифікації СЛВ у оперованих раніше хворих, що отримували будь-яке ад'ювантне лікування, через низьку інформативність (порушення шляхів лімфовідтоку).

У хворих на РЦЗ введення синього барвника заважає ідентифікації зворотних нервів та паразитоподібних залоз і може призвести до виникнення таких ускладнень, як парез зворотного нерва та гіпопаратироз. Тому проведення кольорової лімфографії за РЦЗ ми вважаємо недоцільним.

У випадках інтраопераційної візуалізації забарвлених лімфовузлів після проведення КЛ варто проводити більш глибоке гістологічне дослідження, а за можливості — використовувати імуногістохімічні методи, що допоможе підвищити інформативність виявлення СЛВ.

## Література

1. Вельшер Л.З., Габунія З.Р., Чистяков С.С. и др. Пред- и интраоперационная диагностика метастазов в подмышечные лимфатические узлы в хирургическом лечении рака молочной железы // *Матер.*

- VIII Рос. онкол. конгр. (Москва, 23–25 нояб. 2004 г.). — С. 89–91.
- Rodrigues-Cuevas S., Labastida-Almendaro S., et al. // *Gac. Med. Mex.* — 1998. — Vol. 134, № 6. — P. 677–683.
  - Shaha A.R. // *Otolaryngol. Clin. North. Am.* — 1998. — Vol. 31, № 5. — P. 823–831.
  - Noguchi M., Katev N., Mivd K. // *Surg. Oncol.* — 1998. — Vol. 67. — P. 52–59.
  - Исмагилов А.Х., Гумранов А.М., Нагуманов Э.В. *Непосредственные результаты после операции видеоторакоскопической парастернальной лимфаденэктомии при раке молочной железы // Матер. X з'їзду онкол. України. Епідеміологія раку та організація онкологічної допомоги хворим (Крим, 10–12 жовт. 2001 р.).* — К., 2001. — С. 184.
  - Yang G.C., LiVolsi V.A., Baloch Z.W. // *Int. J. Surg. Pathol.* — 2002. — Vol. 10, № 2. — P. 133–139.
  - Sugino K., Ito K Jr., Ozaki O. et al. // *J. Endocrin. Invest.* — 1998. — Vol. 21, № 7. — P. 445–448.
  - Veronesi U., Paganelli G., Galimberti V. et al. // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 1864–1867.
  - Schrenk P., Rieger R., Shamiyeh A., Wayand W. // *Cancer.* — 2000. — Vol. 88. — P. 608–614.
  - Иванов В., Семизлазов В.Ф., Петровский С.Г. и др. *Роль исследования сигнальных лимфоузлов в хирургическом лечении рака молочной железы // Матер. VIII Рос. онкол. конгр. (Москва, 23–25 нояб. 2004 г.).* — М., 2004. — С. 85–89.
  - Yan X., Kumar R. *Sentinel Lymph // World J. of Nucl. Med.* — 2004. — Vol. 3, № 2. — P. 148–154.
  - Catarci M., Zaraca F., Angeloni R. et al. // *J. Surg. Oncol.* — 2001. — Vol. 77, № 1. — P. 21–24.
  - Emmanuel E., Zervos, William E.B. // *Медицина світу.* — 2004. — Т. 15, № 6. — С. 479–489.
  - Hoefnagel C.A., Sivo-Prndely F., Valder Osmos R.A. // *World J. Nucl. Med.* — 2002. — Vol. 1. — P. 45–53.

Н.І. Афанасьєва, О.В. Мужичук,  
Л.Я. Васильєв

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

## **Чи необхідна радіоїодотерапія при тироїдній мікрокарциномі? Is radioiodine therapy necessary in thyroid microcarcinoma?**

Відповідно до класифікації ВООЗ, мікрокарциномою щитоподібної залози (ЩЗ) вважають рак, класифікований як папілярний, з найбільшим діаметром 10 мм або менше [1]. Але деякі дослідники вважають граничним найбільшим розміром тироїдного вузла 15 мм [2]. Частість діагностики такого прихованого раку при аутопсії становить, за різними даними, від 5–10 до 36 % випадків [1, 2] і навіть до 48 % серед оперованих хворих на тироїдний рак [3]. Аутопсійні дослідження свідчать про низьку агресивність даного виду раку. Також сповіщають про низьку смертність і малу кількість локальних рецидивів за тироїдної мікрокарциноми [4].

Але незважаючи на неагресивний перебіг захворювання, при нерадикальному хірургічному лікуванні мікрокарцинома часто характеризується мультифокальним ростом та супроводжується рецидивами [3, 5, 6].

Якщо раніше цю пухлину виявляли лише при аутопсійному дослідженні або випадково при хірургічних втручаннях з приводу доброякісних утворів ЩЗ, то нині методом діагностики вважають цитологічне дослідження вузлів, візуалізованих при ехоскопії ЩЗ. Інформативність цитологічної діагностики становить до 89,3 % [7]. Інші дослідники зазначають, що серед 39 хворих з тироїдними вузлами розміром 0,2–1 см цитологічно було верифіковано папілярний рак у 22, підозру на рак — у 13 і медулярний рак — у 4 хворих. Гістологічне дослідження підтвердило наявність папілярного раку в 35, а медулярного — в 4 випадках, тобто інформативність пункційної біопсії у діагностиці мікрокарциноми досить висока [5].

Серед гістологічних варіантів мікрокарциноми виділяють інкапсульовану та частково інкапсульовану папілярну карциному, обмежену мікрокарциному та окультну склерозуючу карциному [2].

Крім повідомлень про мікрокарциноми диференційованої будови, є відомості про можливість існування медулярної [8] та анапластичної мікрокарцином [9]. Передопераційна діагностика медулярної мікрокарциноми базується на вивченні родинного анамнезу, підвищеному вмісті кальцитоніну та визначенні мутації RET-протоонкогену. Переважну більшість таких хворих становили діти (середній вік 15,4 року), у 80 % яких пухлина була білатеральною діаметром менше 1 см, у решти неопластичний процес мав мультицентричний характер. Принциповими мікроскопічними відмінностями цих генетично зумовлених медулярних мікрокарцином від більших за розміром спорадичних були незначна стромальна десмоплазія і не виражене включення амілоїду, велика кількість С-клітинної гіперплазії і мінімальна — метастатичного ураження лімфатичних вузлів [8]. Особливу увагу при морфологічній діагностиці медулярної мікрокарциноми варто звертати на ступінь С-клітинної гіперплазії: I ступінь встановлюється за наявності 11–20 гіперплазованих клітин, II — за наявності 21–40, III — понад 50. Найбільшу небезпеку становлять випадки із субкапсулярним розташуванням атипичних гіперплазованих С-клітин, що ініціюють добре диференційовану медулярну мікрокарциному [9].

Ретроспективний аналіз особливостей клінічного перебігу диференційованих мікрокарцином показав, що вони можуть мати свої клінічні особливості, найбільш поширеними з яких вважають шийну лімфаденопатію як з, так і без наявності тироїдного вузла, що пальпується [2].

Метастатичне ураження лімфатичних вузлів при мікрокарциномі спостерігали в 16–64 % випадків [5, 7], причому кількість метастатично уражених лімфатичних вузлів збільшувалася паралельно зростанню розмірів первинної пухлини [7]. Агресивний перебіг тироїдної мікрокарциноми відзначено у хворих з високим ступенем ризику — в осіб більш похилого віку, у тих, що зазнали радіаційного впливу, а також при мультицентричному, білатеральному ураженні, втягненні у процес лімфатичних вузлів ший. Відзначають,

що біологічна агресивність та локальні властивості пухлини притаманні як великим, так і малим новоутворам. Так, при порівнянні частоти метастатичного ураження шийних лімфатичних вузлів за малого та великого тироїдного раку встановлено таке ураження в 16,8 і 25,7 % хворих відповідно. Аналогічна картина спостерігалась і щодо частоти віддаленого метастазування — 0,9 і 3,5 %. [10]. На перший погляд — явне переважання сприятливого перебігу захворювання при мікрокарциномі. Але при аналізі віддалених результатів спостереження за хворими (протягом 55,8 міс.) з малим та великим тироїдним раком було встановлено, що частість метастазів і рецидивів за цих форм злоякісного процесу не тільки зрівнювалася, а й була дещо вищою у хворих з мікрокарциномою. До того ж мультицентричний ріст пухлини спостерігався у 31,9 % хворих з малим і у 35,9 % — з великим тироїдним раком [10]. Саме тому мікрокарцинома має розглядатися як «повноцінна» форма раку, а отже програма її лікування мусить бути аналогічною програмі за великих пухлин ЦЩЗ. Після ідентифікації мікрокарциноми та можливих локальних метастазів треба проводити тироїдектомію (якнайменше — субтотальну) з можливою центральною або однобічною лімфаденектомією [3]. Наступна радіойодотерапія доцільна і проводиться при поглинанні <sup>131</sup>I на рівні 10–20 % [11].

Коли мікрокарциному виявляють при терміновому інтраопераційному гістологічному дослідженні у процесі хірургічної операції, тотальна тироїдектомія може бути здійснена за умови проведення цієї операції досвідченим хірургом. Її принциповою перевагою, як ми вже говорили, є легкість наступного спостереження.

З іншого боку, якщо мікрокарциному виявляють при плановому гістологічному дослідженні, повторне хірургічне втручання не доцільне.

Нарешті, якщо мікрокарцинома мультифокальна, з інвазією в капсулу чи з метастазами, безперечно, показана тотальна тироїдектомія або остаточна тироїдектомія, яку проводять перед наступним лікуванням радіойодом.

Така тактика знижує кількість рецидивів захворювання, які спостерігаються за різних програм лікування на 7–11 % [1, 11].

Мета дослідження вивчити перебіг тироїдної мікрокарциноми та оцінити ефективність протипухлинного лікування.

Протягом 2000–2005 рр. у ІМР ім. С.П. Григор'єва АМН України обстежено та введено до комп'ютерної бази дані 175 хворих з розміром первинної пухлини ЦЩЗ до 2,0 см (T1). У 147 (84 %) пацієнтів він становив 0,1–1,0 см, що дозволяє віднести такі пухлини до тироїдних мікрокарцином. За місцем проживання були прооперовані 109 хворих, а 36 — в ІМР АМНУ. Серед осіб з тироїдною мікрокарциномою було 129 жінок та 16 чоловіків. Вікова медіана дорівнювала 42 рокам на момент встановлення діагнозу тироїдного раку. Були прооперовані, а потім отримували радіойодотерапію 145 пацієнтів; дві жінки

вкрай похилого віку з вираженою супутньою патологією, в яких діагноз тироїдної мікрокарциноми (без клінічних та сонологічних даних щодо ураження лімфовузлів і наявності віддалених метастазів) було встановлено цитологічно, отримували радіонуклідну терапію без попереднього хірургічного втручання.

Залежно від обсягів проведеного хірургічного лікування хворих було розподілено на три групи: в 1-шу ввійшли 39 осіб, яким проведено органозберігальну операцію — економну резекцію ЦЩЗ, геміструмектомію чи геміструмектомію з видаленням перешийка, в 2-гу — 98 пацієнтів, яким проведено тироїдектомію, 3-тю групу склали 8 хворих, оперованих двічі, остання операція — остаточна тироїдектомія.

За гістологічним типом мікрокарциноми розподілялись таким чином: папілярної будови — у 97 (66,9 %) випадках, фолікулярної — у 38 (26,2 %), фолікулярний варіант папілярної мікрокарциноми — у 9 (6,2 %), медулярної будови — у 1 (0,7 %). Поєднання тироїдної високодиференційованої мікрокарциноми з доброякісною тироїдною патологією — вузловим колоїдним зобом, макро-мікрофолікулярним зобом та аутоімунним тироїдитом — спостерігали в 92 випадках (63,4 %).

За стадією пухлинного процесу хворі з гістологічно підтвердженою тироїдною мікрокарциномою розподілялися таким чином: у 134 діагностовано I стадію; у 7 — III; у 4 — IV стадію захворювання. Тобто в 11 пацієнтів (7,6 %) при первинному зверненні було діагностовано місцевопоширений та генералізований характер пухлинного процесу.

Віддалені метастази у легені виявлено в 9 (6,2 %), у кістки — у 4 (2,8 %), печінку — у 1 (0,7 %) випадку тироїдної мікрокарциноми. В 1 пацієнтки спостерігалось поєднання метастазів у легені, які виникли першими, та у кістки, діагностовані пізніше. Тобто генералізація пухлинного процесу при мікрокарциномі відзначалася в 13 (9,0 %) випадках, причому в 4 (2,8 %) пацієнтів метастази в легені та кістки були діагностовані при первинному зверненні, а в 9 (6,2 %) — під час проведення сцинтиграфії тіла на «залишкових» активностях після лікування <sup>131</sup>I.

Метастази у лімфатичні вузли ший у хворих з тироїдною мікрокарциномою відзначалися загалом у 19 осіб (13,1 %), причому в 16 (11 %) були виявлені на догоспітальному етапі обстеження та при первинному хірургічному лікуванні, а ще в 3 (2,1 %) — на сканах усього тіла після проведення радіонуклідної терапії.

Серед 13 хворих з віддаленими метастазами у 5 (23 %) спостерігали метастатичне ураження лімфатичних вузлів. Серед 132 пацієнтів із тироїдною мікрокарциномою без віддалених метастазів ураження лімфатичних вузлів виявлено лише в 14 (10,6 %).

У 39 осіб, які склали 1-шу групу (26,9 %), мікрокарцинома була встановлена при плановому гістологічному дослідженні після проведення економної резекції ЦЩЗ, геміструмектомії або геміструмектомії з видаленням перешийку з приводу вузлового зоба. У цих пацієнтів ураження лімфовузлів не спостеріга-

лось, а при гістологічному дослідженні пухлина не виходила за межі капсули, мультифокальність ураження була відсутня.

У 98 хворих, що увійшли до 2-ї групи (67,6 %), діагноз тироїдного раку встановлено на доопераційному етапі, після цитологічного дослідження отриманого пункційного матеріалу. Серед цих хворих у 15 (15,3 %) мало місце ураження шийних лімфатичних вузлів. Цим пацієнтам проведено хірургічне лікування в обсязі тироїдектомії та лімфаденектомії.

У 8 осіб (5,5 %), що увійшли до 3-ї групи, діагноз мікрокарцинома встановлено при плановому гістологічному дослідженні після виконання геміструмектомії або резекції частки з вузлом. У зв'язку з мультицентричністю пухлинного ураження та/чи проростанням капсули всіх їх було піддано повторному хірургічному лікуванню в обсязі остаточної тироїдектомії. Серед пацієнтів цієї групи ураження лімфовузлів під час хірургічного лікування виявлено в 1, ще в 1 хворій спостерігалася метастатичне ураження паренхіми легень, виявлене під час сцинтиграфії усього тіла після лікування радіоїодом.

Згідно з існуючим стандартом лікування пацієнти всіх груп у післяопераційному періоді отримували лікування <sup>131</sup>I-натрію йодидом, спрямоване на досягнення абляції залишкової тироїдної тканини. Серед 109 осіб, яким проведено радикальне лікуваннями (2-га та 3-тя групи), при сцинтиграфії на залишкових активностях після першого курсу лікування <sup>131</sup>I тироїдної абляції досягнуто лише в 15 (14 %), ще у 3 (2,8 %) для цього необхідно було провести 2 курси радіонуклідної терапії. У 88 (83 %) пацієнтів для досягнення тироїдної абляції проведено більше 3 курсів лікування <sup>131</sup>I із сумарними абляційними активностями, що перевищували 2220 МБк <sup>131</sup>I.

Варто зазначити, що в 39 осіб 1-ї групи метастатичного ураження лімфатичних вузлів не спостерігали ні під час хірургічного лікування, ні при сцинтиграфії на залишкових активностях під час радіоїодотерапії. Разом з тим у 2 (5,1 %) пацієнток при такій сцинтиграфії після лікування <sup>131</sup>I спостерігалася фіксація

радіофармпрепарату у функціонально-активних легеневи метастазах, не візуалізованих при рентгенологічному дослідженні.

У 15 (15,3 %) з 98 хворих 2-ї групи ураження лімфовузлів при хірургічному лікуванні було підтверджено.

Згодом під час проведення радіоїодотерапії після першого курсу лікування <sup>131</sup>I ураження лімфовузлів було діагностовано ще в 3 випадках (3 %). Тобто у 18 (18,4 %) хворих 2-ї групи спостерігалася місцевопоширена форма неопластичного процесу.

Наявність віддалених легеневи та кісткових метастазів при встановленні діагнозу тироїдного раку виявлено рентгенологічно у 2 (2 %) і 2 (2 %) хворих 2-ї групи відповідно. У решти 6 (6,1 %) пацієнтів легеневи метастази були візуалізовані при сцинтиграфії тіла на залишкових активностях уже під час лікування <sup>131</sup>I. У 1 (1 %) пацієнтки поєднувалися легеневи та кісткові метастази, також діагностовані лише сцинтиграфічно.

У жодного з хворих 3-ї групи не було метастатичних уражень лімфатичних вузлів або віддалених метастазів. Під час проведення лікування радіоїодом також не виявлено поширення пухлинного процесу.

Таким чином, наше дослідження свідчить про можливість агресивного перебігу тироїдної мікрокарциноми у хворих з виникненням регіонарних (13,1 %) та віддалених (9 %) метастазів, що видно з таблиці.

Загальна морфологічна характеристика мікрокарциноми не відрізняється від «великого» раку. У значній кількості випадків (63 %) фоном для перебігу мікрокарциноми є доброякісна тироїдна патологія. Ці показники також практично не відрізняються від частоти фонових доброякісних процесів у ЦЩЗ при розвитку «великого» раку — 61,9 % [12, 13]. Це може свідчити про єдиний патогенез «малого» і «великого» раку, що також підтверджує необхідність дотримання єдиної лікувальної програми при будь-яких розмірах карциноми ЦЩЗ.

Регіонарне метастазування при мікрокарциномі, так само як і при більших за розміром пухлинах [14],

#### Частіть регіонарного та віддаленого метастазування за «малого» та «великого» тироїдного раку

Зона метастазування	Дані ІМП АМНУ, %		Дані літератури, %	
	мікрокарцинома	«великий» рак	мікрокарцинома	«великий» рак
Лімфовузли	16,9 %	45,3 %*	16–64*	40–75***
Легені	6,2 %	7,7 %*	0,9–3,5*	1,5–3,8**
Кістяк	2,8 %	4,8 %*		

Примітки:

- \* — є посилання у тексті.
- \*\* — Пинский С.Б., Калинин А.П., Белобородов В.А., Кругляков И.М., Дворниченко. Редкие опухоли и заболевания щитовидной железы. — Иркутск, 1999. — 208 с.
- \*\*\* — Rodrigues-Cuevas S., Labastida-Almendares S., Briceno-Ancona N., Gonzalez-Rodriguez D. Reintervention to complete the surgical treatment of thyroid cancer. Indications and histopathological findings // Gac Med Mex. — 1998. — Vol. 134, № 6. — P. 677–683.
- Shaha A.R. Management of the neck in thyroid cancer // Otolaryngol Clin North Am. — 1998. — Vol. 31, № 5. — P. 823–831.
- Noguchi M., Katev N., Mivd K. Therapeutic strategies and long-term results in differentiated thyroid cancer // Surg. Oncol. — 1998. — Vol.67. — P. 52–59.

удвічі частіше поєднується з віддаленими функціонально активними легеневидами і кістковими метастазами.

Отже, немає даних на користь м'якого перебігу тироїдної мікрокарциноми порівняно з «великим» раком, незважаючи на невеликі розміри, вона схильна як до регіонарного, так і до віддаленого метастазування, а виникає (діагностується!) в осіб молодого і середнього віку.

Це підтверджує необхідність проведення при тироїдній мікрокарциномі повноцінної програми втручання, що полягає в радикальному хірургічному лікуванні та радіонуклідній терапії. Така тактика, як правило, запобігає виникненню і регіонарних, і віддалених метастазів та підвищує якість довготермінового моніторингу хворих.

Таким чином, тироїдну мікрокарциному виявляють переважно планово та випадково в осіб молодого й середнього віку.

Серед пацієнтів з тироїдною мікрокарциномою метастатичне ураження лімфатичних вузлів було виявлено у 13,1% випадків, віддалені метастази в кістки та легені — у 9%, причому удвічі частіше їх діагностували під час проведення радіонуклідної терапії.

Ураження регіонарних лімфатичних вузлів за тироїдної мікрокарциноми удвічі частіше трапляється у хворих з віддаленими метастазами.

У 63% випадків мікрокарцинома, так само як і рак більших розмірів, поєднується з доброякісною тироїдною патологією.

Наявність регіонарних і віддалених метастазів за тироїдної мікрокарциноми свідчить про вельми агресивний характер перебігу навіть «маленького» тироїдного раку. Можливість виникнення регіонарних і віддалених метастазів у пацієнтів молодого працездатного віку з мікрокарциномою потребує повноцінного стандартного лікувального підходу з використанням досить радикального за обсягом хірургічного втручання, особливо при несприятливому прогнозі захворювання, та післяопераційної радіоїодобляччії залишкової тироїдної тканини. Радіонуклідна терапія дозволяє своєчасно діагностувати регіонарні та віддалені метастази, не встановлені при первинному обстеженні й лікуванні. Радіонуклідна тироїдна абляція створює умови для якісного довготермінового моніторингу, дозволяє застосовувати сучасні методи діагностики рецидивів та метастазів пухлини, забезпечує якісний ефект від протипухлинного лікування.

Дотримання стандартів лікування тироїдної мікрокарциноми — запорука зменшення кількості рецидивування та метастазування пухлини і поліпшення якості життя пацієнтів.

## Література

1. Arem MD Face R., Padayatty MD SJ, Saliby MD AH, Sherman MD SI. // *Endocr Pract.* — 1999. — Vol. 5, № 3. — P. 148–156.
2. Nasir A., Chaudhry A.Z., Gillespie J., Kaiser H.E. // *In Vivo.* — 2000. — Vol. 14, № 2. — P. 367–376.
3. Ruggieri M., Genderini M., Gargiulo P. et al. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2001. — Vol. 5, № 3. — P. 85–89.

4. Conzo G., Esposito M.G., Di Marzo M. et al. // *Tumori.* — 2003. — Vol. 89, № 4, Suppl. — P. 210–211.
5. Yang G.C., LiVolsi V.A., Baloch Z.W. // *Int. J. Surg. Pathol.* — 2002. — Vol. 10, № 2. — P. 133–139.
6. Rodier J.F., Janser J.C. // *Ann. Chir.* — 1998. — Vol. 52, № 9. — P. 922–926.
7. Sugino K., Ito K. Jr., Ozaki O. et al. // *J Endocrinol. Invest.* — 1998. — Vol. 21, № 7. — P. 445–448.
8. Krueger JE, Maitra A., Albores-Saavedra J. // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2000. — Vol. 24, № 6. — P. 853–858.
9. Деріжанова І.С., Сидоренко С.І. // *Вопр. онкол.* — 1998. — Vol. 44, № 6. — P. 686–690.
10. Tourniaire J., Bernard M.H., Bertholon-Gregoire M. et al. // *Ann. Endocrinol. (Paris).* — 1997. — Vol. 58, № 3. — P. 211–215.
11. Dietlein M., Schober O., Schicha H. // *Nuklearmed.* — 2004. — Vol. 43, № 4. — P. 107–114.
12. Афанасьєва Н.І., Мужичук О.В., Васильєв Л.Я. та ін. // *Онкол.* — 2003. — Т. 5, №1. — С. 29–31.
13. Мужичук А.В., Васильєв Л.Я., Грушка А.В. и др. *Факторы риска возникновения и пути профилактики тироидного рака // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ (Минск, 25–28 мая, 2004 г.). — Минск, 2004. — Ч. II. — С. 24.*
14. Farahati J., Mortl M., Reiners C. // *Zentrabl. Chir.* — 2000. — Vol. 125, № 10. — P. 830–834.

О.Я. Боярська, О.В. Копилова,  
О.А. Степаненко, С.К. Гаєва

Науковий центр радіаційної медицини  
АМН України (Київ)

## Стан тироїдної системи у дітей, народжених від учасників ліквідації катастрофи на ЧАЕС The state of thyroid system in children born from participants of Chernobyl accident clean-up

Стан здоров'я нащадків осіб, які постраждали внаслідок катастрофи на ЧАЕС, стає однією з найактуальніших проблем, пов'язаних із її наслідками. Наукові дослідження та клінічні спостереження, проведені протягом всього періоду після катастрофи, засвідчують ослаблення здоров'я, зниження адаптаційно-компенсаторних можливостей організму та відносну функціональну недостатність щитоподібної залози (ЩЗ) у дітей, народжених від батьків, які одержали опромінення ЩЗ радіоактивним йодом та зазнали впливу інших чинників Чорнобильської катастрофи. У дітей це може зумовлюватися нейроендокринними порушеннями на рівні гіпоталамо-гіпофізарно-тироїдного ланцюга, які, зрештою, здатні призводити до маніфестації патології ЩЗ [1, 2].

Спостереження за такими дітьми виявляють у них високу частоту тироїдної патології — 45,3% проти 28,8% у нащадків неопромінених осіб; зниження функціонального стану ЩЗ, що обґрунтовує необхідність тривалого моніторингу [3–6]. Оцінка стану тироїдної системи дітей опромінених батьків має суттєве значення для розкриття механізму розвитку у них ендокринної патології. Таким чином, комплексне вивчення впливу опроміненої радіоактивним йодом ЩЗ батьків на формування тироїдної патології у на-

щадків є пріоритетним напрямком сучасної радіаційної ендокринології.

Метою дослідження було визначення функціональних резервів гіпоталамо-гіпофізарно-тироїдної системи нащадків учасників ліквідації наслідків катастрофи (УЛНК) на ЧАЕС та дітей з опроміненою внаслідок неї ЩЗ.

В обстеженні брали участь 46 дітей, народжених від УЛНК на ЧАЕС, та 90 — з опроміненою внаслідок неї ЩЗ.

Проводили клінічне обстеження та вивчали структурні зміни в ЩЗ за допомогою ультразвукового апарату Logiq-100 з використанням лінійного датчика 7,5 MHz. Досліджували резервні можливості гіпофіза (на основі проведення навантажувальної проби з тироліберином.) Визначали вміст ТТГ у сироватці крові до проведення проби та через 30 і 60 хв після внутрішнього введення тирорелізинг-гормону. Використовували реагент Relefact TRH 200 — синтетичний тиротропін-релізинг-гормон фірми-виробника Hoechst Marion Roussel. Кількість реагента для введення обчислювали з розрахунку 1 мкг TRH на 1 кг маси тіла пацієнта. Обстеження проводили у групах дітей з дифузним нетоксичним зобом Іа–Ів ст., хронічним тироїдитом та ризиком розвитку тироїдної патології без клінічних і лабораторних ознак порушення функції ЩЗ, народжених від УЛНК на ЧАЕС, та дітей з опроміненою внаслідок неї ЩЗ.

При клінічному обстеженні дітей, народжених від УЛНК на ЧАЕС, та дітей з опроміненою ЩЗ ознак порушення тироїдної функції, зокрема, проявів гіпотирозу, не виявлено.

Ультразвукове обстеження дітей з дифузним нетоксичним зобом Іа–Ів ст. встановило збільшення об'єму ЩЗ (без структурних зрушень), яке частіше реєструвалось у потерпілих внаслідок катастрофи на ЧАЕС, ніж у народжених від учасників ліквідації її наслідків. У дітей групи ризику розвитку тироїдної патології мали місце зміни в структурі ЩЗ — нерівномірне зниження ехогенності тканини, зумовлене накопиченням великої кількості гідрофільних, поодиноких лінійних, до 2–3 мм, чи зовсім дрібних ехопозитивних включень. У осіб з маніфестними проявами хронічного тироїдиту виявлялися поліморфні зміни, характерні для хронічних запальних процесів у ЩЗ. Наявність ехопозитивних включень (61,7%), появу лінійних структур підвищеної ехогенності (36,7%) оцінювали як наслідок деструктивних змін — розростання сполучнотканинних елементів у стромі ЩЗ під дією чинників радіаційної та нерадіаційної природи (екологічних, хімічних та ін.). Зазначені ехоструктурні порушення, за даними авторів [7], частіше виявлялися у дітей з опроміненою ЩЗ, що підтвердилося при морфологічному дослідженні біопсійного матеріалу, отриманого при хірургічному втручанні з приводу захворювань ЩЗ [8].

Оцінку резервів гіпоталамо-гіпофізарно-тироїдної системи проводили на підставі функціональної проби з тироліберином (ТРГ), її результати можуть ста-

ти передумовою для прогнозування порушення функціонального стану ЩЗ.

Базальний рівень ТТГ у всіх обстежених дітей УЛНК на ЧАЕС не виходив за межі нормативних коливань і становив  $1,86 \pm 0,12$  Мод/л, рівень вільного тироксину —  $16,6 \pm 0,41$  нмоль/л.

У дітей з дифузним нетоксичним зобом Іа–Ів ст. без структурних змін у ЩЗ в результаті проведеної навантажувальної проби з тироліберином вміст ТТГ у сироватці крові підвищився в 5–6 разів відносно базального рівня. У 18,7% випадків відмічалась гіперсекреторна реакція на внутрішнє введення тироліберину, що є ознакою тироїдної недостатності (табл. 1).

Таблиця 1

Результати проведення навантажувальної проби з тироліберином у дітей з дифузним нетоксичним зобом Іа–Ів ст.

Група нагляду, діти	Показник	Вміст ТТГ у сироватці крові, Мод/л		
		до проби	через 30 хв	через 60 хв
Народжені від УЛНК на ЧАЕС	n	18	18	18
	M	1,70	11,3	6,24
	m	$\pm 0,18$	$\pm 0,34$	$\pm 0,15$
Евакуйовані з 30-кілометрової зони	n	30	30	30
	M	1,77	9,3	6,1
	m	$\pm 0,12$	$\pm 0,31$	$\pm 0,26$

У дітей групи ризику розвитку тироїдної патології після проведеної проби вміст ТТГ гіпофіза, відносно базального рівня, збільшувався в 7–8 разів. Гіперсекреторну реакцію діагностовано в 40,0% обстежених (табл. 2).

Таблиця 2

Результати проведення навантажувальної проби з тироліберином у дітей з ризиком розвитку хронічного тироїдиту

Група нагляду, діти	Показник	Вміст ТТГ у сироватці крові, Мод/л		
		до проби	через 30 хв	через 60 хв
Народжені від УЛНК на ЧАЕС	n	18	18	18
	M	1,60	15,4	9,24
	m	$\pm 0,21$	$\pm 0,41$	$\pm 0,32$
Евакуйовані з 30-кілометрової зони	n	30	30	30
	M	1,99	11,98	8,56
	m	$\pm 0,19$	$\pm 0,29$	$\pm 0,38$

У дітей з верифікованим діагнозом хронічного тироїдиту без маніфестних клінічних проявів порушення функції ЩЗ траплялося найбільш значне зростання рівня ТТГ гіпофіза в сироватці крові відносно базального — в 10–11 разів ( $24,2 \pm 0,36$  Мод/л) та гіперсекреторний тип реакції. У 66,7% обстежених встановлено напруження функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-тироїдної системи, що засвідчує наявність латентного гіпотирозу (табл. 3).

Таблиця 3

Результати проведення навантажувальної проби з тироліберином у дітей з хронічним тироїдитом

Група нагляду, діти	Показник	Вміст ТТГ у сироватці крові, Мод/л		
		до проби	через 30 хв	через 60 хв
Народжені від УЛНК на ЧАЕС	n	10	10	10
	M	2,28	24,2	11,44
	m	± 0,19	± 0,36	± 0,29
Евакуйовані з 30-кілометрової зони	n	30	30	30
	M	2,65	20,14	13,23
	m	± 0,28	± 0,38	± 0,27

Таким чином, особливістю функціонування тироїдної системи дітей, народжених від опромінених батьків, є напруження центральних регуляторних ланок гіпоталамо-гіпофізарної системи, визначене за результатами навантажувальної проби з тироліберином. Зазначена реакція свідчить про наявність прихованого гіпотирозу. Результати проведених досліджень обґрунтовують прогнозування розвитку тироїдної патології у дітей, народжених від батьків з опроміненою ЦЗ.

При обстеженні тироїдної функції у дітей, евакуйованих з 30-кілометрової зони, базальний рівень ТТГ відповідав межах норми і становив  $2,14 \pm 0,15$  Мод/л.

У групі дітей з дифузним нетоксичним зобом Іа-Ів ст. рівень ТТГ після навантажувальної проби з тироліберином підвищувався в 3–5 разів відносно базального із ризиком розвитку тироїдної патології в 5–6 разів. У дітей з маніфестною патологією ЦЗ значніше збільшення рівня ТТГ — 7–8 разів, — свідчило про наявність гіперсекреторної реакції.

Отже, визначене нами напруження функціональних резервів гіпоталамо-гіпофізарно-тироїдної системи у дітей, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, є одним з пускових механізмів формування тироїдної патології.

Деякі з авторів [9, 10] проводили дослідження реакції ТТГ гіпофіза на введення тироліберину здоровим дітям 8–15 років. Визначалося підвищення ТТГ у сироватці крові на 30-й хв після в/в введення ТРГ більше як на 6–10 Мод/л відносно базального рівня. Підвищення ТТГ у сироватці крові через 15–30 хв після введення тироліберину більше ніж на 20–25 Мод/л свідчило про гіперсекреторну реакцію, характерну для прихованого гіпотирозу.

Частота виявлення гіперсекреторної реакції на введення тироліберину залежить від стадії патологічного процесу в ЦЗ і свідчить про наявність прихованої тироїдної недостатності. При маніфестації хронічного тироїдиту зміни в гіпоталамо-гіпофізарно-тироїдній системі найбільш значні, що підтверджується наявністю латентного гіпотирозу більш ніж у 50,0 % хворих.

Порівняння результатів проведеної тироліберинової проби у нащадків УЛНК на ЧАЕС та дітей з опроміненою ЦЗ вірогідних розбіжностей не виявлено. Це підтверджує нашу гіпотезу, що діти, народжені від осіб з опроміненою ЦЗ, складають групу ризику розвитку тироїдної патології, як і ті, що зазнали впливу чинників Чорнобильської катастрофи.

Таким чином, до дисгормональних зрушень у системі гіпофіз — щитоподібна залоза, які проявляються прихованою тироїдною недостатністю, призводить вплив не лише радіаційних, але й інших чинників нерадіаційного походження, в тому числі й спадкового характеру. Дисфункція гіпоталамо-гіпофізарно-тироїдної системи може викликати гіперпродукцію тироліберину, що призводить до підвищення секреції ТТГ, з подальшим дифузним збільшенням ЦЗ й осередковою проліферацією.

Отже, визначене нами напруження функціонального стану тироїдної системи на фоні структурних змін, виявлених при ультразвуковому дослідженні, може розцінюватися як прояв високих компенсаторних можливостей дитячого організму. Пусковим механізмом формування тироїдної патології, з найбільшою вірогідністю, є напруження функціональних резервів гіпоталамо-гіпофізарно-тироїдної системи з подальшим їх виснаженням, кінцевим результатом чого може бути розвиток гіпотирозу.

До дисгормональних зрушень у системі гіпофіз — щитоподібна залоза, які проявляються прихованою тироїдною недостатністю, призводить вплив не лише радіаційних, але й чинників нерадіаційної природи, зокрема й спадкового характеру. До найбільш вразливої категорії слід віднести нащадків батьків з опроміненою радіоактивним йодом ЦЗ.

## Література

1. Степанова Е.И., Кондрашова В.Г., Коллаков И.Е. и др. // *Международ. журнал радиац. мед.* — 2001. — С. 294–295.
2. Степанова Е.И., Кондрашова В.Г., Вдовенко В.Ю. и др. // *Сб.: Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной станции* — К.: Медэкол, 1999. — Кн. 2. — С. 23–31.
3. Ярмоленко С.П. // *Мед. радиол. радиац. безопасн.* — 2000. — № 3. — С. 5–32.
4. Лютых В.П., Долгих А.П. // *Там же.* — 1998. — № 2. — С. 28–34.
5. Коренев М.М., Бориско Г.О., Камарчук Л.В. // *Эндокринолог.* — 2001. — Т. 6. — С. 211–212.
6. Костенко П. // *Там же.* — С. 150.
7. Боярская О.Я., Копылова О.В., Афанасьев Д.Е. // *Международ. журн. радиац. мед.* — 2002. — Т. 4, № 1–4. — С. 260–271.
8. Хмельницкий О.К., Третьякова М.С., Киселев А.В. *Морфологическая характеристика заболелаваний щитовидной железы в различных регионах России и Белоруссии по данным операционного материала* // *Архив патол.* — 2000. — Т. 62, № 4. — С. 19–27.
9. Самсон О.Я. *Субклінічний гіпотироз та зміни рівня гамма-аміномасляної кислоти в плазмі крові у дітей з новоутвореннями та іншими захворюваннями щитовидної залози: Автореф. дис... канд. мед. наук.* — 2001. — 19 с.
10. Gruneiro-Papendieck L., Chiesa A., Martinier A. // *Endocrinol.* — 1998. — Vol. 50, № 5. — P. 252–257.

М.В. Гульчій, С.С. Makeєв, Є.С. Куцаєва,  
А.О. Яровий, О.А. Тонковид

Київська міська клінічна лікарня №16,

Інститут нейрохірургії

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

## Радіологічні аспекти діагностики метастазів диференційованого раку щитоподібної залози

### Radiologic aspects of diagnosis of differentiated thyroid carcinoma metastases

Більшість злоякісних пухлин щитоподібної залози (ЩЗ) представлені її диференційованим раком (ДРЩЗ), зокрема папілярним раком ЩЗ (ПРЩЗ) (75–80 %), схильним до мультифокального росту та лімфогенного метастазування. На момент первинної діагностики регіонарні метастази виявляють у 40 % випадків ПРЩЗ [1]. У разі появи рецидиву при цьому типі РЩЗ поширення метастатичного процесу обмежене залученням тільки шийних і межистінних лімфовузлів у 60–70 % випадків, що можуть бути успішно вилікувані [2, 3]. При виникненні рецидиву значну роль у лікуванні та прогнозі захворювання відіграють локалізація, розмір, поширеність метастатичного процесу, а також здатність метастазів ДРЩЗ акумулювати  $^{131}\text{I}$ . Сцинтиграфія з  $^{131}\text{I}$  — рутинний діагностичний метод у випадках ДРЩЗ. Але застосування  $^{131}\text{I}$  може бути неефективним приблизно в 20 % пацієнтів з метастазами в лімфовузлі. Віддалені метастази ДРЩЗ візуалізуються при сцинтиграфії з  $^{131}\text{I}$  тільки в 2/3 випадків [4]. Спричинити це може зменшення або втрата пухлиною властивості накопичувати  $^{131}\text{I}$ , що потребує застосування інших засобів для діагностики метастатичного процесу.

Рівень тироглобуліну (Тг) — високочутливий маркер пролонгації процесу, але він вказує тільки на наявність метастазів, не даючи інформації про їх локалізацію. Застосування інструментальних методів діагностики, таких як ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна томографія (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ), дозволяє локалізувати патологічний осередок без визначення функціональної характеристики підозрілої тканини. Відповідь на останнє питання можуть дати радіонуклідні методи дослідження.

На сьогоднішній день для діагностики патології ЩЗ описано застосування сцинтиграфії з  $^{131}\text{I}$ ,  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосміном,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метоксиізобутилізонітрилом ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІБІ), 18-флюородезоксиглюкозою ( $^{18}\text{F}$ ДГ). Чутливість із цими радіофармпрепаратами (РФП), за даними літератури, становить 42–62, 45–94, 86–89, 50–88, 50–78 % відповідно [4, 5].

Метою нашої роботи було дослідження ефективності сцинтиграфії з  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІБІ для діагностики метастатичного процесу при РЩЗ.

У досліджувану групу ввійшли 13 хворих (4 жінки й 9 чоловіків) з пролонгацією ДРЩЗ, підтвердженою даними різних діагностичних методів.

У минулому всі пацієнти були оперовані у відділенні ендокринної хірургії Київської міської клінічної лікарні №16 із приводу РЩЗ. На момент первинної операції середній вік хворих становив 48,1 року (17–66 років). За результатами морфологічного дослідження у 12 пацієнтів мав місце ПРЩЗ і в 1 — фолікулярний рак (ФРЩЗ). Відповідно до TNM-класифікації первинного РЩЗ (п'яте видання), у 9 пацієнтів мала місце Т4 стадія захворювання, у 1 випадку інформація про розмір первинної пухлини була відсутня. У 3 пацієнтів діагностовані Т1, Т2, Т3 стадії захворювання. Із 13 осіб 9 на момент первинної операції мали метастази в регіонарні лімфовузлі ший.

Період спостереження за хворими склав 1–11 років.

Для моніторингу захворювання використовували УЗД, КТ або МРТ, сцинтиграфію з  $^{131}\text{I}$ , тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію підозрілої тканини (ТАПБ). Крім цього, визначали рівень Тг та антитіл до Тг, а також виконували подвійну радіоізотопну сцинтиграфію з  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом та  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІБІ.

Пацієнти, у яких метастази були виявлені з допомогою  $^{131}\text{I}$ , не ввійшли до даного дослідження, бо в таких випадках відразу застосовували лікування радіоїодом.

Ультразвукове дослідження ший виконували за допомогою апарата Siemens Sonoline, Sienna (Німеччина) з лінійним датчиком 7,5 МГц. Сцинтиграфію з  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІБІ (іноді з однофотонною емісійною комп'ютерною томографією (ОФЕКТ)) проводили у два етапи з використанням томографа Е.Сам (Siemens). Перший етап — дослідження з  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом — проводили через 30 хв після в/в ін'єкції активністю 37–75 МБк при матриці збору  $128 \times 128$ . Другий етап — сцинтиграфію з  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІБІ виконували через 10 (рання фаза) та 120 хв (пізня фаза) після в/в введення 555–740 МБк РФП. Параметри збирання інформації були ідентичні дослідженню з  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом. Згодом проводили візуальну оцінку зображень з урахуванням особливостей розподілу й інтенсивності вимивання  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІБІ з тканини (рис. 1–3).

У 12 з 13 випадків мали місце метастази ПРЩЗ у регіонарні лімфатичні вузли і в 1 випадку — віддалений метастаз ФРЩЗ у тіло п'ятого поперекового хребця. Середній вік пацієнтів на момент діагностики метастазів становив 50,8 року (18–70 років). Середня тривалість періоду життя хворих, вільного від метастазів, склала 2,7 року після операції.

Під час чергового обстеження у 12 з 13 пацієнтів з рецидивом РЩЗ за допомогою УЗД ділянки ший виявлено збільшені лімфовузлі (від 0,5 до 3,0 см у діаметрі).

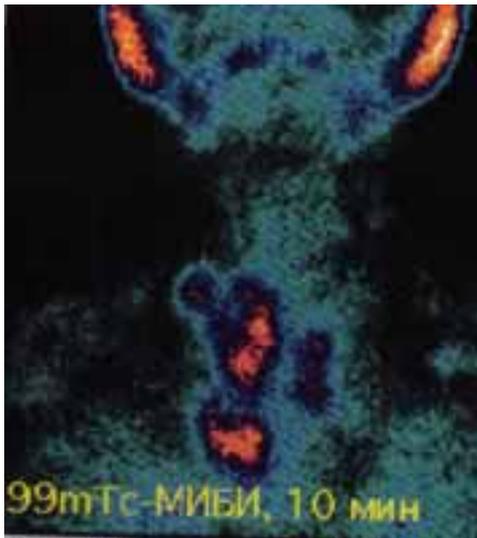


Рис. 1. Хворий М-н В.Я., 1969 року народження. Діагноз: Папілярний РЩЗ Т4bN1bM0 (UICC 1997). Стан після тотальної екстрафасціальної тироїдектомії, центральної та двобічної бокової дисекції шиї, 3 курсів  $^{131}\text{I}$ -терапії. При подальшому післяопераційному спостереженні за допомогою УЗД шиї виявлено збільшені регіонарні лімфатичні вузли (паратрахеальні та лімфатичні вузли яремних колекторів справа і зліва). На скінтиграмах з  $^{131}\text{I}$  нагромадження РФП відсутнє. Скінтиграфія з  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІБІ через 10 хв: фіксація РФП у всіх вищевказаних лімфовузлах у ранній фазі

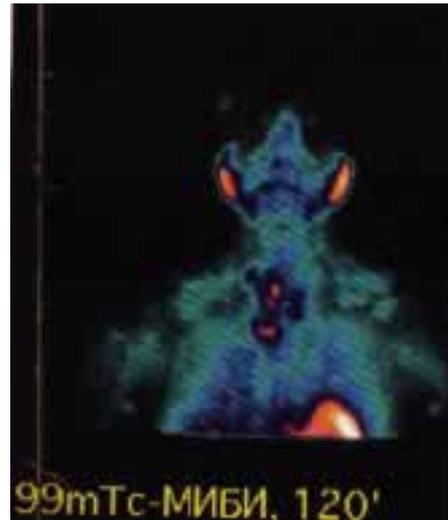


Рис. 2. Скінтиграфія з  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІБІ через 120 хвилин: нагромадження РФП у всіх вищевказаних вузлах у пізній стадії дослідження

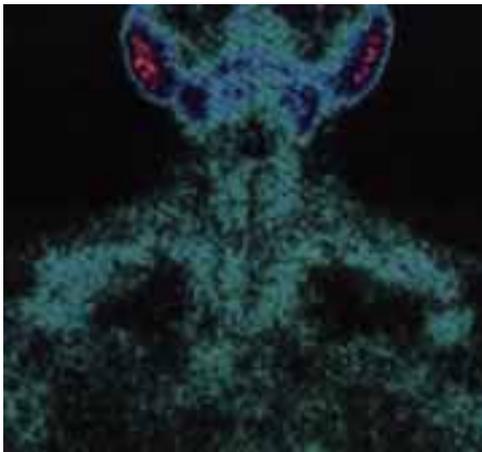


Рис. 3. Скінтиграфія з  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом: відсутність накопичення РФП у лімфовузлах

У 1 з 13 випадків спостерігався високий рівень Тг. Хворий звернувся зі скаргами на виражений больовий синдром у поперековому відділі хребта. За допомогою КТ діагностований солітарний метастаз у тіло L5-хребця.

В 11 з 13 пацієнтів з рецидивом ДРЩЗ скінтиграфія з  $^{131}\text{I}$  не виявила метастатичних осередків. Ще у 2 хворих з метастазами ДРЩЗ використання  $^{131}\text{I}$  було не доцільним у зв'язку з наявністю тканини ЩЗ (після органозберігальних операцій).

Скінтиграфія із застосуванням  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІБІ дозволила виявити метастази у 10 з 13 пацієнтів (77 %) (див. рис. 1–3). Найменший солітарний лімфовузол, що накопичив  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІБІ, мав діаметр 1,0 см. При наявності множинних метастатичних лімфовузлів

оцінити розмір найменшого з них було досить важко через близьке розташування метастазів, яке часто спостерігалось.

В 1 випадку  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІБІ-позитивний метастатичний лімфовузол був діагностований при наявності тканини ЩЗ після органозберігальної операції (гемітироїдектомії). В іншому випадку за результатами скінтиграфії з  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІБІ виявлено його нагромадження в лімфовузлі верхнього межистіння. В той же час за даними УЗД виявлено множинні змінені шийні лімфовузли яремних колекторів та верхнього межистіння. Після морфологічної верифікації тільки лімфовузлу, що акумулювали  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІБІ, виявилися метастатичними.

Серед фальш-негативних випадків у 2 хворих мали місце регіонарні метастази та у 1 — віддалений метастаз. При аналізі причин відсутності фіксації  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІБІ в 1 випадку метастатичні шийні лімфовузли (1,0–3,0 см у діаметрі) характеризувалися кістозним переродженням з маловираженим тканинним компонентом. У іншому випадку змінений лімфатичний вузол мав незначний розмір (0,6 см). Найефективнішими діагностичними методами в цих випадках були УЗД шиї та підвищений рівень Тг (18,09 і 6 нг/мл) на фоні супресивної терапії тироїдними гормонами. Причому в останньому випадку після відміни тироїдних гормонів рівень Тг склав 25 нг/мл.

У пацієнта з віддаленим метастазом у тіло L5 хребця скінтиграфія з  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІБІ була неефективна через високу радіоактивність кишківника, зумовлену посиленням виведенням радіофармпрепарату із жовчю, що маскувало метастатичний осередок. У цьому випадку діагностика наявності та локалізації метастазу базувалася на результатах КТ поперекового відділу хребта і визначенні рівня Тг (483 нг/мл на фоні супресивної терапії).

Слід відзначити, що якщо поряд з метастатичними були присутні також збільшені лімфатичні вузли запального характеру, вони в жодному випадку не візуалізувались із  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ.

Що ж стосується останнього, то він належить до моновалентних ліпофільних катіонів, з енергією фотона 140 КеВ і періодом піврозпаду 6,02 год. Цей радіофармацевтичний препарат проникає в клітину шляхом пасивної дифузії, акумулюється на мітохондріальній мембрані, що має негативний потенціал. До істотних переваг  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ належить незначна доза опромінення, яку одержує пацієнт при його застосуванні, і, внаслідок цього, можливість введення вищої активності препарату, що поліпшує якість зображення. Важлива також відсутність залежності між рівнем накопичення  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ в патологічній тканині, функціональним станом ЩЗ і прийомом препаратів, що впливають на функцію ЩЗ. При дослідженні в післяопераційному періоді використання  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ не потребує відміни тиреоїдних препаратів і може застосовуватися за наявності залишкової тканини ЩЗ. Феномен «приглушення» ("stunning" phenomenon), можливий після застосування діагностичної дози  $^{131}\text{I}$ , при використанні  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ відсутній. Загальна чутливість сцинтиграфії з  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ та  $^{131}\text{I}$  у випадках метастазів ДРЩЗ становить 53–86,4 і 50–63,6 % [6–9].

За даними літератури, така сцинтиграфія найінформативніша при визначенні метастатичних лімфовузлів, її ефективність у таких випадках описана як вища, ніж при використанні  $^{131}\text{I}$  [8]. При залученні в процес шийних лімфатичних вузлів ефективність  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ становить 79–94 %; при метастазах у межистінні лімфатичні вузли — 50–100 % [3, 9, 10]. За даними S. Miyamoto і співавторів (1997), при наявності метастазів у регіонарні лімфовузли ефективність сцинтиграфії з  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ вище, ніж при використанні  $^{131}\text{I}$  (100 і 41,7 %, відповідно) [8]. Позитивні результати сцинтиграфії з  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ та  $^{131}\text{I}$  при шийній локалізації метастазів як 79 й 33 %, а для межистінної — 50 і 67 %, відповідно наводять O. Sripaporn і співавтори (2002) [9]. Загальна чутливість  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ при візуалізації метастатичних лімфовузлів складає 73–100 % [8, 11, 12].

У наших дослідженнях у 10 з 12 пацієнтів з метастазами в регіонарні лімфовузли сцинтиграфія з  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ була ефективною.

За результатами дослідження можна відзначити перспективність застосування  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ при наявності тиреоїдної тканини, коли використання  $^{131}\text{I}$  недоцільне, а також можливість диференціювати метастатичні й запальні лімфатичні вузли.

Слід зазначити, що лімфатичні вузли малого розміру можуть не виявлятися при дослідженні з  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ, D. Rubello і співавтори (2000) описали найменший розмір лімфатичного вузла 8 мм, що був візуалізований з  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ [10]. У нашій роботі найменший солітарний лімфатичний вузол, візуалізований з  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ, мав розмір 10 мм.

За даними літератури, поєднання УЗД шиї і сцинтиграфії з  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ високоінформативне для діагностики регіонарних метастазів РЩЗ, особливо у випадках йод-негативної сцинтиграфії [10], що чітко підтверджують і наші дослідження.

У випадках ураження кісткової системи, за допомогою  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ можуть бути виявлені 50–100 % метастазів та 85–94 % — при застосуванні  $^{131}\text{I}$  [3, 8, 9, 11, 12]. Деякі автори описують нагромадження  $^{131}\text{I}$  кістковими метастазами у 55 % випадків [13]. У нашому дослідженні тільки у 1 хворого було метастатичне ураження L<sub>5</sub>, не діагностоване з  $^{131}\text{I}$  та  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ.

Таким чином, у разі втрати пухлиною ЩЗ здатності накопичувати радіоїод або наявності пухлин з низькою чутливістю до  $^{131}\text{I}$  використання сцинтиграфії з  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ відкриває додаткові перспективи для своєчасної діагностики метастатичного процесу при ДРЩЗ.

У цих випадках сцинтиграфія з  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ у поєднанні з УЗД та оцінкою рівня Тг — найбільш ефективна діагностична комбінація.

## Література

1. Herrera F., Hay J., Wu P. et al. // *World J. Surg.* — 1992. — Vol. 16, № 4. — P. 669–675.
2. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology // *Endocr. Pract.* — 2001. — Vol. 7, № 3. — P. 202–20.
3. Casara D., Rubello D., Saladini G. et al. // *Tumori.* — 1999. — Vol. 85, № 2. — P. 122–127.
4. Schlumberger M., Pacini F. *Thyroid Tumors* / Ed. Nuclear. — Paris. 1999. — P. 317.
5. Wong C., Dworin H. // *J. Nucl. Med.* — 1999. — Vol. 40. — P. 993–994.
6. Grunwald F., Menzel C., Bender H. et al. // *Thyroid.* — 1997. — Vol. 7. — P. 327–335.
7. Yu N., Guan C., Liu Y., Yang X. // *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao.* — 1999. — Vol. 30, № 4. — P. 437–439.
8. Miyamoto S., Kasagi K., Misaki T. et al. // *J. Nucl. Med.* — 1997. — Vol. 38, № 3. — P. 352–356.
9. Sipraporn J., Toopmongkol C., Satayaban B., Chantamon N. // *Ann. Acad. Med. Singap.* — 2002. — Vol. 31, № 2. — P. 195–198.
10. Rubello D., Mazzarotto R., Casara D. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 2000. — Vol. 27, № 4. — P. 431–440.
11. Nemej J., Nyultova O., Blazek T. et al. // *Ibid.* — 1996. — Vol. 23, № 1. — P. 69–71.
12. Briele B., Hotze A., Kropp J. et al. // *Nuclearmed.* — 1991. — Vol. 30. — P. 115–124.
13. Proye C., Dromer D., Carnaille D. et al. // *World J. Surg.* — 1992. — Vol. 16. — P. 640–644.

М.В. Гульчій, А.П. Степаненко,  
С.М. Цимбалюк, Є.С. Куцаєва,  
С.С. Макеєв, О.Б. Олійник, Н.П. Романова  
Київська міська клінічна лікарня №16,

Інститут нейрохірургії

і.м. акад. А.П. Рогоданова АМН України (Київ)

## Діагностична цінність $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ в топічній діагностиці патологічно змінених прищитоподібних залоз Diagnostic value of $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI in topic diagnosis of pathologically changed parathyroid glands

Первинний гіперпаратироз (ГППТ) зустрічається в 0,2–0,5 % популяції. У США реєструється приблизно 100 000 нових випадків щорічно переважно серед жінок (3:1) [1]. Найчастіше причиною ГППТ є солітарна аденома (80–85 %), гіперплазія прищитоподібних залоз (ПЩЗ) має місце в 12–15 % випадків, а до найбільш рідкісної причини ГППТ належить наявність 2 і більш аденом (2 %) чи карциноми ПЩЗ. Більшість випадків ГППТ є спорадичними. Крім того, ГППТ може бути компонентом множинної ендокринної неоплазії (МЕН1 і МЕН2) чи представляти сімейний гіперпаратироз (ГПТ) без інших ендокринопатій [2, 3].

Певні труднощі існують при топічній діагностиці змінених ПЩЗ. Пов'язано це з коливаннями кількості ПЩЗ як варіанту анатомічної норми та при патологічних станах, а також з можливим нетиповим розташуванням їх на шийі, у грудній і черевній порожнинах. У випадку спорадичного варіанту 80–85 % хворих мають одиничну аденому, а у випадку МЕН1 така ж кількість пацієнтів має множинні патологічно змінені ПЩЗ [4]. Для топічної діагностики осередкових новоутворів при ГПТ використовуються ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ). Для визначення функціональних характеристик тканини ПЩЗ Соаклей et al. у 1989 р. вперше застосували двоізотопну сцинтиграфію з використанням  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетату і  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ (замість  $^{201}\text{Tl}$ ) [4]. Деякі характеристики  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ виявилися принципово кращими, ніж у  $^{201}\text{Tl}$ -хлориду: велика енергія гамма-випромінення (140 проти 69–80 Кев) і короткий період напіврозпаду (6 годин проти 73 годин). Це дозволяє зменшити розсіювання випромінення, застосувати високі дози радіофармпрепарату (РФП) і внаслідок цього поліпшити якість зображення. Однією з причин накопичення  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ ПЩЗ є тканина, багата мітохондріями, хоча всі умови для акумуляції даного РФП досі остаточно не відомі.

Кожний з існуючих методів діагностики патології ПЩЗ має свої переваги й обмеження.

Сцинтиграфія з  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ є відносно новим методом діагностики в нашій країні. Тому метою даного дослідження було на основі власного, першого в

Україні досвіду, визначити ефективність методу для топічної діагностики змінених ПЩЗ.

Сцинтиграфія з  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ для діагностики захворювань щитоподібної і прищитоподібних залоз застосовується в нашій клініці з січня 2000 року. За цей час нами виконано 147 досліджень, з них 17 при патології ПЩЗ.

У групу дослідження включено 10 пацієнток, які пройшли обстеження й лікування з 2000 до 06.2003 р. у Київській міській клінічній лікарні № 16. Вік хворих коливався від 14 до 70 років. На етапі діагностичного пошуку були використані дослідження рівня кальцію і ПТГ крові за допомогою радіоімунного методу, УЗД шийі, ТАПБ осередкового новоутвору і КТ і/чи МРТ — при необхідності. Також була проведена сцинтиграфія з  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом і  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ, іноді разом з однофотонною емісійною комп'ютерною томографією. Сцинтиграфічне дослідження пацієнтів проводили в два етапи. Першим етапом було дослідження з  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом. Цей РФП вводили кожному пацієнту в/в 37–75 МБк. Дослідження проводили через 30 хв. після ін'єкції РФП при матриці збору 128×128. Тривалість дослідження становила 10 хв. Другий етап — сцинтиграфія з  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ — складався з двох повторних досліджень. Перше було проведено через 10 хв після в/в введення 555–740 МБк радіоіндикатора, а друге — через 120 хв. Параметри збору інформації були ідентичними таким при дослідженні з  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом. Згодом проводили візуальну оцінку всіх отриманих зображень з урахуванням особливостей розподілу й ступеня вимивання  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ з тканини залоз. Анатомічне розташування патологічно змінених ПЩЗ оцінювали за допомогою планарної сцинтиграфії та ОФЕКТ ділянки шийі і середостіння.

Згодом усі пацієнти були прооперовані в хірургічному ендокринологічному відділенні КМКЛ №16. Для додаткової верифікації діагнозу у всіх випадках використовували інтраопераційну експрес-діагностику. В післяопераційному періоді виконували заключне патоморфологічне дослідження з остаточною верифікацією діагнозу.

За даними анамнезу, тривалість захворювання в групі дослідження складала 1–9 років. Утім, слід зазначити, що з огляду на неспецифічність скарг при гіперпаратирозі та випадковість виявлення хвороби в більшості пацієнтів, точно визначити тривалість захворювання не видається можливим.

У нашій невеликій групі превалювали скарги на слабкість, швидку стомлюваність, головний біль, запаморочення, біль у ділянці серця, м'язові болі при русі й у спокої, болі в кістках. Усі ці клінічні ознаки можна було зв'язати як з існуючою соматичною патологією, так і з первинним захворюванням. Тому пацієнтів найчастіше піддавали тривалій терапії не основного захворювання, а вторинного, розвиненого в результаті ГПТ. Супутня соматична патологія була представлена в 4 випадках сечокам'яною хворо-

бою, у 5 випадках — хронічним пієлонефритом, у 4 — гіпертонічною хворобою і в 1 — системним остеопорозом з переломами стегнових кісток. У двох пацієнтів після проведеного обстеження не було виявлено соматичних змін. Всі пацієнти мали супутню патологію ЩЗ. Доброякісна природа захворювань ЩЗ була підтверджена в 9 випадках, а в 1 випадку, крім гіперпластичних вузлів, мав місце онкоцитарний рак ЩЗ.

За результатами лабораторних досліджень, рівень паратиреоїдного гормону в крові був підвищений у всіх пацієнтів і коливався від 187,4 до 1394,6 пг/мл (норма 16–62 пг/мл). Показник загального кальцію крові склав від 2,59 до 3,10 ммоль/л при нормальних значеннях від 2,15 до 2,58 ммоль/л. Рівень іонізованого кальцію був у межах 1,44–2,30 ммоль/л (нормальні значення 0,90–1,27 ммоль/л).

Сцинтиграфічне дослідження було виконано у всіх пацієнтів. Локалізація змінених ПЩЗ встановлена в 9 випадках. В одному з них мало місце множинне ураження ПЩЗ (гіперплазія двох ПЩЗ). У цьому випадку за допомогою  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ була діагностована тільки одна ПЩЗ, хоча інші методи не дозволили виявити патологічні новоутвори, тобто були неінформативними. У спостереженні, де аденома ПЩЗ поєднувалася з онкоцитарним раком ЩЗ, були візуалізовані два патологічних новоутвори, і діагноз онкоцитарної пухлини був верифікований за допомогою ТАПБ.

У наших спостереженнях не було ектопії ПЩЗ. У 3 випадках були змінені верхні ПЩЗ і в 4 — нижні ПЩЗ праворуч; ліворуч у 2 — виявлені змінені верхні й у 2 — нижні ПЩЗ (1 випадок множинного ураження ПЩЗ).

Згодом усі пацієнти були прооперовані з обов'язковим інтраопераційним експрес-патогістологічним дослідженням вилученої тканини. Під час оперативного втручання видалялися патологічно змінені ПЩЗ з обов'язковою двобічною ревізією залоз, що залишилися. Розмір змінених ПЩЗ варіював від 1,0 до 3,0 см у діаметрі. Макроскопічно пухлини ПЩЗ представляли вузли в чітких тонких капсулах з гомогенною паренхімою і мали брунатно-жовте забарвлення. За даними гістологічного дослідження, аденома ПЩЗ верифікована в 9, а гіперплазія двох ПЩЗ — в 1 випадку. З огляду на супутню тироїдну патологію, у 9 хворих були виконані органозберігальні операції на ЩЗ і в 1 — тироїдектомія з приводу онкоцитарного раку T2N0M0.

Чутливість сцинтиграфії з  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ при ППТТ, за даними літератури, варіює від 57 до 100 % у залежності від характеристик субстрату хвороби [5, 6]. При гіперплазії ПЩЗ вірогідність методу складає 40,7–55,2 % [7, 8]. Гіперплазія ПЩЗ, як і ураження декількох ПЩЗ, більш характерна для вторинного ГПТ. В таких випадках локалізація всіх гіперплазованих ПЩЗ за допомогою  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ виявляється менш, ніж у 1/3 випадків [9, 10]. В досліджуваній

групі при діагностуванні вдалося локалізувати патологічно змінені ПЩЗ у 9 з 10 пацієнтів за допомогою поєднання УЗД ший і сцинтиграфії з  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ. Застосування такої комплексної діагностики видається найкращим, оскільки всі пухлини ПЩЗ були розташовані типово.

Визначення локалізації патологічно змінених ПЩЗ не завжди є легким завданням, з огляду на їх варіабельну кількість і можливе атипове розташування. На сьогодні не існує абсолютно вірогідних методів уточнення доопераційної локалізації змінених ПЩЗ. Іноді тільки застосування декількох діагностичних методів дозволяє знайти локалізацію патологічного осередку. В свою чергу, точна доопераційна топічна діагностика є запорукою малотравматичного втручання, мінімізує час проведення операції і дозволяє зменшити ймовірність повторних хірургічних втручань. Сцинтиграфія з  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ є ефективним методом топічної діагностики, особливо у випадках, коли причиною гіперпаратирозу є аденома ПЩЗ. Збільшити ефективність доопераційної топічної діагностики аденом ПЩЗ у випадку їхнього типового розташування дозволяє поєднання УЗД ший і сцинтиграфії з  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ. Крім того, поєднання даних методів в аспекті ціна-ефективність є оптимальним. Однак, незважаючи на поліпшення останнім часом можливостей топічної діагностики гіперпаратирозу, обов'язкова рутинна двобічна інтраопераційна ревізія є запорукою успішного його лікування.

## Література

1. Eigelberger M.S., Clark O.H. // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. — 2000. — Vol. 29, № 3. — P. 479–502.
2. Clark O.H. // *Adv. Endocrinol. Metab.* — 1995. — № 6. — P. 1–16.
3. Kebebew E., Clark O. // *Surg. Oncol. Clin. North. Am.* — 1998. — № 7. — P. 721–748.
4. Coakley A.J., Kettle A.G., Wells C.P. et al. // *Nuclear Medicine Communications*. — 1989. — № 10. — P. 791–794.
5. Wakamatsu H., Noguchi S., Yamashita H. et al. // *Nucl. Med. Commun.* — 2003. — Vol. 24, № 7. — P. 755–762.
6. Sekiyama K., Akakura K., Mikami K. et al. // *Int. J. Urol.* — 2000. — Vol. 10, № 1. — P. 7–11.
7. Light V.L., McHenry C.R., Jarjoura D., Sodee D.B. et al. // *Am. Surg.* — 2000. — Vol. 62, № 7. — P. 562–567 (discussion 567–568).
8. Mimura Y., Kanauchi H., Ogawa T. et al. // *Biomed. Pharmacother.* — 2000. — № 54 Suppl. — Vol. 1. — P. 72–76.
9. Piga M., Bolasco P., Satta I. et al. // *J. Nucl. Med.* — 1996. — № 37. — P. 565–569.
10. Pons F., Torregrosa V., Vidal-Sicart S. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1997. — № 24. — P. 1494–1498.

М.В. Гульчій, О.А. Тонковид,  
Є.С. Кущаєва, С.С. Макеєв

Київська міська клінічна лікарня № 16,

Інститут нейрохірургії

ім. акад. А.П. Рогоданова АМН України (Київ)

## Радіоізотопна діагностика метастазів медулярного раку щитоподібної залози Radioisotope diagnosis of metastases of medullary thyroid carcinoma

Медулярний рак щитоподібної залози (МРЩЗ) складає 3–13 % серед усіх злоякісних пухлин щитоподібної залози (ЩЗ). Медулярний рак відрізняється від інших пухлин своїми морфологічними, ендокринними і біологічними властивостями. Новоутвір виникає із С-клітин (парафолікулярних клітин) ЩЗ, що, як і пухлинні клітини, здатні виділяти кальцитонін. Це гормоноактивна пухлина: вона продукує амілоїд, різні поліпептиди, АКТГ, самостатин, простагландини, серотонін та ін. Розрізняють спорадичну (75 %) і сімейну (25 %) форми МРЩЗ. За своїм походженням медулярний рак належить до синдромів МЕН-I і МЕН-II, і може поєднуватися з феохромоцитомою, множинними нейрофібромами, гангліонейроматозом язика і губи, вівсяноклітинним раком легень, гіперпаратирозом, раком грудної залози [1]. В 40–55 % МРЩЗ метастазує в шийні лімфатичні вузли, віддалені метастази в 25–30 % виявляються в легенях, печінці, кістках [2].

Відомі методи діагностики метастазів МРЩЗ представлені визначенням рівня кальцитоніну в крові, комп'ютерною томографією, ультразвуковим дослідженням (УЗД), рентгенологічним дослідженням [1].

Але всі перелічені способи діагностики мають свої недоліки. Ефективність УЗД для виявлення збільшених лімфатичних вузлів шийної локалізації сягає 90 %, проте це не свідчить про наявність метастазів. Відомий метод виявлення метастазів раку ЩЗ за допомогою УЗД та ТАПБ (тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії) під контролем УЗД з подальшим цитологічним дослідженням [3]. Проте ТАПБ не завжди можливо виконати при розташуванні лімфатичних вузлів поряд із судинно-нервовим пучком шийі або при за груднинному розташуванні. Цей метод не завжди точний та інформативний.

Інформативність комп'ютерної томографії для цієї мети є недостатньою [4]. Вміст кальцитоніну в сироватці крові може бути підвищеним у 45,7 % прооперованих хворих без ознак рецидиву захворювання [5].

Зазначені методи не завжди дозволяють точно виявити метастази МРЩЗ.

Метою даного дослідження було удосконалити процес діагностики метастазів МРЩЗ шляхом використання сцинтиграфії з  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ, що дозволить підвищити точність та інформативність діагностики, навіть на ранніх стадіях захворювання. Сцинтиграфія з  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ, для діагностики захворювань щитоподібної і паращитоподібних залоз застосовується

в нашій клініці з 2000 року. За цей час нами виконано 147 досліджень, з них 130 при патології ЩЗ.  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ — гамма-випромінювач, що належить до моновалентних ліпофільних катіонів, які проникають через ендотелій капілярів, інтерстиційний простір, пасивно дифундують через клітинні мембрани і проникають усередину клітини. Позитивно заряджений ліпофільний катіон локалізується на мембранах мітохондрій, що мають негативний заряд [6].

Сцинтиграфія з  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ має високу чутливість у визначенні метастатичних уражень, особливо в лімфатичних вузлах. Описують високу інформативність методу при виявленні метастазів МРЩЗ [4, 7].

За останні 6 років у відділенні ендокринної хірургії було прооперовано 49 хворих з МРЩЗ. За 2004 рік кількість прооперованих з приводу цієї патології складала 6 випадків, що становило 3 % від всіх злоякісних новоутворів ЩЗ. Усім цим хворим було виконано тотальне видалення ЩЗ із центральною та боковою (при необхідності) дисекціями шийі. Кількість хворих на МРЩЗ, за даними клініки, зростає з 1,5 до 3 %. Хворі у до- та післяопераційному періоді були комплексно обстежені: ультразвукове, рентгенологічне дослідження, визначення рівня кальцитоніну в крові.

У досліджувану групу ввійшли 9 хворих після оперативного лікування з приводу МРЩЗ у Київській міській клінічній лікарні № 16. При спостереженні за хворими після операції були використані такі дослідження: визначення рівня кальцитоніну крові, ультразвукове дослідження шийі, ТАПБ осередкового утворення (при можливості виконання), комп'ютерна томографія (при необхідності). Досліджуваній групі хворих була також проведена сцинтиграфія з  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ. Це дослідження має дві фази. Пацієнту внутрішньо вводять 555–740 МБк радіофармпрепарату з дослідженням ранньої (через 10 хвилин) та пізньої (через 120 хвилин) фази. Після чого візуально оцінюють всі отримані зображення з урахуванням особливостей ступеня вимивання і розподілу даного радіофармпрепарату.

Терміни спостереження після операції в досліджуваній групі склали від 6 місяців до 18 років. Усі досліджені хворі після операції отримали променеву та замісну гормональну терапію (L-тироксином).

За результатами лабораторних досліджень рівень кальцитоніну крові варіював у межах 10,5–1044 (при нормі 0,07–12,97). У 5 хворих з групи досліджуваних він був підвищеним, але в 4 був у межах встановленої норми, що могло б указувати на відсутність рецидиву захворювання.

Сцинтиграфічне дослідження з  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ було виконано у всіх хворих групи досліджуваних. У 8 з 9 випадків були виявлені метастази МРЩЗ. Усі ці 8 пацієнтів згодом були прооперовані. Діагноз метастазів МРЩЗ був підтверджений при інтраопераційному експрес-гістологічному та заключному патологічному дослідженнях.

Приклад 1. Хвора Б., 1940 року народження. В 1986 році прооперована: виконано розширену резекцію ЦЗ з приводу МРЦЗ. Після операції пройшла курс променевої терапії. В лютому 2004 р. виявили рівень кальцитоніну 1144,0 нг/л (норма 0,07–12,97). При УЗД виявили множинні лімфатичні вузли ший справа. Для уточнення характеру процесу вирішено провести сцинтиграфію з  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ, при якій відзначали накопичення радіофармпрепарату в проекції як правої частки, так і осередкове накопичення в проекції верхнього полюса лівої частки, що свідчить про наявність метастазів медулярного раку. 26.03.2004 року виконано видалення кукси лівої частки щитоподібної залози, видалення лімфовузлів судинно-нервового пучка ший справа. За даними патогістологічного дослідження (ПГД) діагноз метастазів МРЦЗ підтвердився.

Приклад 2. Хвора Т., 1995 року народження. Оперована 24.12.1996 р.: тотальне екстрафасціальне видалення ЦЗ, видалення лімфовузла ший зліва. Результат ПГД — метастаз у ліву частку ЦЗ та лімфовузол ший зліва. Після операції пройшла курс променевої терапії. 5.08.1997 виконано видалення лімфовузла ший справа. За даними ПГД — метастази МРЦЗ у лімфатичні вузли ший. Отримала ще один курс променевої терапії. В 2002 році виявили, за даними ультразвукового дослідження, збільшені лімфовузли ший справа. Рівень кальцитоніну 15,2 нг/л (норма 0,07–12,97) за даними тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії в досліджених осередкових утвореннях ший справа метастазів не виявили. Додатково призначили сцинтиграфію ділянки щитоподібної залози з  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ, при цьому виявили незначне накопичення радіофармпрепарату в проекції правої частки ЦЗ, вимивання індикатора рівномірне, повне. Також відзначена наявність осередкового накопичення радіофармпрепарату в проекції грудних лімфатичних вузлів справа, вимивання з вузла неповне. Ці дані свідчать про наявність метастатичних вогнищ МРЦЗ. Проведено оперативне лікування. Подальше патогістологічне дослідження підтвердило наявність метастазів.

Сцинтиграфія з  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ є високоефективним методом діагностики метастазів МРЦЗ. Важливість даної методики пояснюється тим, що у пацієнтів із цим захворюванням необхідно вчасно виявити розвиток, локалізацію, розміри та розповсюдженість метастазів для своєчасного обрання найефективнішої схеми їх лікування, що в подальшому значно впливає на прогноз життя.

Виявлення метастазів медулярного раку щитоподібної залози за допомогою  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ є ефективним додатковим засобом для планування об'єму оперативного втручання.

## Література

1. Бржезовский В.Ж., Шенталь В.В., Любаев В.Л. и др. // *Совр. онкол.* — 2002. — Т.4, №3. — С. 23–26.
2. Schlumberger M., Pacini F. // *Thyroid tumors.* — 1999. — P. 278–293.

3. Цыб А.Ф., Паршин В.С., Нестайко Г.В. и др. // *Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы.* — М.: Медицина, 1997. — С. 233–247.
4. Guilloteau D., Perdrisot R., Calmettes C., Baulieu J.L., Lecomte P. et al. // *Journ. of clin. endocrinol. and metab.* — 2000. — Vol. 71, №4. — P. 1064–1067.
5. Shin W., Rastogi A. et al. // *Clin. nucl. medic.* — 1999. — №20. — P. 353–359.
6. Shin W., Rastogi A., et al. // *Clinical nuclear medicine.* — 1999 — № 23 — P.594–600.
7. Adalet I., Kocak M., Oguz H., Alagol F., Cantez S. // *Nuclear vtd. Commun.* — 1999. — № 20. — P. 353–359.

Г.А. Зубкова, В.В. Марков, В.М. Славнов,  
Є.В. Лучицький, І.О. Мосендз,  
Н.О. Ковпан, Н.Я. Давидович

*Інститут ендокринології та обміну речовин  
ім. В.П. Комісаренка АМН України (Київ)*

## **Фільтраційно-екскреторна функція нирок у хворих на цукровий діабет типу 2 з метаболічним синдромом** **Filtration-excretion function of the kidney in type 2 diabetes mellitus with metabolic syndrome**

Сьогодні близько 250 млн дорослого населення світу страждають від ожиріння. Експерти ВООЗ прогнозують, що до 2025 року кількість цих хворих зросте вдвічі. Дані літератури свідчать, що збільшення маси тіла прямо пов'язано з ризиком розвитку багатьох захворювань. Так, ризик розвитку діабету типу 2 збільшується у 2 рази при ожирінні I ступеня, в 5 разів — II ступеня, в 10 разів при ожирінні III–IV ступеня. Крім того, відомо, що близько 80 % хворих на цукровий діабет (ЦД) типу 2 страждають від зайвої ваги. Ожиріння супроводжується порушенням дії інсуліну на рівні периферичних тканин — інсуліно-резистентністю, яка призводить до підвищення рівня інсуліну, кортизолу, гормону росту в крові, до змін секреції статевих гормонів, а також до порушення ліпідного профілю і зниження ліпопротеїналіпазної активності [1–4].

Діабетична нефропатія (ДН) є одним із найтяжчих ускладнень діабету, що посідає провідне місце серед причин смертності хворих на ЦД [5–8]. Це ускладнення розвивається поступово і його клінічна симптоматика проявляється вже на вираженій стадії ураження нирок. Найбільш прогностично несприятливим для перебігу ДН є декомпенсація і довга тривалість захворювання, рання поява білка в сечі, підвищення клубочкової фільтрації та підвищення артеріального тиску.

Патогенез ДН складний і має мультифакторний характер, що включає дисметаболічні та гемодинамічні порушення, а також генетичні та імунологічні зміни.

Для попередження розвитку ураження нирок при ЦД необхідно виявляти ранні стадії розвитку діабетичної нефропатії. Перші три стадії, за класифікацією

С.Е. Mogensen (1986), не діагностуються при стандартному обстеженні хворого, але тільки ці стадії є зворотними, і тільки при своєчасному їх виявленні можна допомогти хворому. Перша функціональна стадія діабетичної нефропатії повністю зворотна при стійкій компенсації ЦД та застосуванні ангіопротекторів. Виявлення першої доклінічної стадії нефропатії та своєчасне медикаментозне втручання мають велике практичне значення [8].

Мета нашого дослідження полягала у вивченні фільтраційно-екскреторної функції нирок у хворих на ЦД типу 2 з метаболічним синдромом за допомогою реносцинтиграфії.

Дослідження фільтраційно-екскреторної функції нирок проводили на вітчизняній сцинтиляційній томографічній гамма-камері ГКС301 Т з низькоенергетичним коліматором загального призначення. Детектор встановлювали зі спини, практично впритул до поверхні тіла, в положенні хворого сидячи. Вертикальна вісь коліматора проходить уздовж середньої лінії хребта, горизонтальна — орієнтовно на рівні першого поперекового хребця.

Пацієнтів обстежували за допомогою нефротропного препарату «Дієтилен-тріамінпентаацетат»

(ДТПА), міченого короткоживучим радіонуклідом  $^{99m}\text{Tc}$  (технецієм), який виводиться із організму нирками і швидкість виведення якого залежить від величини клубочкової фільтрації. Фільтраційну функцію нирок оцінювали за часом максимального накопичення радіоізоотопу у нирках ( $T_{\text{max}}$ ), екскреторну — за часом напіввиведення ( $T_{1/2}$ ). Метод також дозволяє визначити клубочкову фільтрацію.

Обстежено 57 хворих на цукровий діабет типу 2, 14 хворих на метаболічний синдром, в контрольну групу ввійшли 15 умовно здорових людей. Хворі з ЦД типу 2 розділено на декілька груп різної тривалості захворювання та з метаболічним синдромом. У хворих з метаболічним синдромом визначали індекс Кетлі, який обчислюють за формулою: маса тіла (кг) поділена на зріст у квадраті (м) — цей показник складав  $33,1 \pm 2,8$ . У них також спостерігали гіпертонію, гіпертригліцеридемію, підвищення рівня загального холестерину та інсулінорезистентність. Стан компенсації оцінювався за рівнем глікозильованого гемоглобіну ( $\text{HbA}_{1c}$ ), який складав у середньому  $8,91 \pm 2,93\%$ .

Результати проведеного дослідження (таблиця) показали, що у хворих на ЦД типу 2 з тривалістю захворювання  $3,29 \pm 0,36$  р. вірогідних змін у показ-

Фільтраційно-екскреторна функція нирок у хворих на ЦД типу 2 з метаболічним синдромом

Група обстежених	Середній вік, р.	Показник					
		стат. показник	Т макс, хв		Т 1/2		ХОКФ, мл/хв
			ЛН	ПН	ЛН	ПН	
Контрольна група (n=15)	52,41 ± 2,40	M ± m	3,01 0,60	3,21 0,60	12,00 2,61	12,0 2,61	119,10 9,20
ЦД типу 2 (n = 13, тривалість діабету — 3,29 ± 0,36 р.)	55,10 ± 3,21	M ± m	3,95	4,33	13,71	15,14	149,30
		P	0,43 > 0,05	1,18 > 0,05	1,02 > 0,05	1,77 > 0,05	15,85 > 0,05
Метаболічний синдром (n = 14)	55,29 ± 3,55	M ± m	4,29	5,09	30,88	27,93	141,72
		P	0,49	0,55	7,70	15,24	9,47
		P <sub>1</sub>	<0,05 > 0,05	< 0,05 > 0,05	<0,05 < 0,05	< 0,01 < 0,05	> 0,05 > 0,05
Метаболічний синдром + ЦД (n = 15, тривалість діабету — 10,85 ± 1,60 р.)	58,14 ± 2,99	M ± m	4,63	5,25	48,93	51,97	111,72
		P	0,81	0,82	7,16	5,48	18,29
		P <sub>1</sub>	<0,05 > 0,05	< 0,05 > 0,05	< 0,05 < 0,05	<0,05 < 0,05	>0,05 <0,05
ЦД типу 2 (n = 18, тривалість діабету — 12,63 ± 0,62 р.)	58,63 ± 2,54	M ± m	5,80	5,65	20,21	24,25	158,74
		P	0,69	1,18	5,83	20,71	8,20
		P <sub>1</sub>	<0,05 <0,05	<0,05 >0,05	>0,05 >0,05	<0,05 <0,05	<0,05 >0,05
ЦД типу 2 (n = 11, тривалість діабету — 20,43 ± 0,36 р.)	62,10 ± 2,59	M + m	6,23	6,55	40,67	41,87	159,74
		P	1,98	1,79	11,86	11,13	17,76
		P <sub>1</sub>	<0,05 <0,05	<0,05 <0,05	<0,05 <0,05	<0,05 <0,05	<0,05 <0,05

Примітка: р — відносно контрольної групи; р<sub>1</sub> — відносно групи хворих з тривалістю ЦД 3,29 ± 0,36 року; ЛН — ліва нирка; ПН — права нирка.

никах фільтраційно-екскреторної функції нирок, порівняно з групою здорових людей, не відзначаються. У хворих із метаболічним синдромом спостерігається незначне уповільнення фільтраційної функції нирок та зниження екскреторної майже у 3 рази порівняно з контрольною групою. У групі хворих на ЦД типу 2 з метаболічним синдромом спостерігаємо ще більше уповільнення фільтраційно-екскреторної функції нирок. Хвилинний об'єм клубочкової фільтрації вірогідно відрізнявся від норми лише у хворих з довготривалим перебігом ЦД (> 12 років).

Для ДН характерне видовження та сплющення екскреторного відрізка ренограми. На ранніх клінічних стадіях ДН спостерігається збільшення швидкості клубочкової фільтрації, що пов'язано із порушенням внутрішньорічкової гемодинаміки (гіперфільтрацією та внутріклубочковою гіпертензією). Далі, в процесі прогресування ДН, швидкість клубочкової фільтрації зменшується до норми (80–120 мл/хв), а при розвитку клінічних ознак — значно знижується.

Отримані результати дозволяють стверджувати, що екскреторна функція нирок залежить від тривалості захворювання: чим більша тривалість ЦД, тим уповільненіша екскреторна функція нирок.

У хворих на метаболічний синдром екскреторна функція нирок вірогідно відрізняється від показників контрольної групи та осіб із ЦД типу 2 з тривалістю захворювання  $3,29 \pm 0,36$  року.

Таким чином, у хворих з метаболічним синдромом та ЦД типу 2 спостерігаються виражені порушення фільтраційно-екскреторної функції нирок (незважаючи на невелику тривалість ЦД), що може бути прогностичним показником раннього розвитку та швидкого прогресування діабетичної нефропатії. Необхідні подальші спостереження за такими хворими з метою визначення оптимальних термінів медикаментозної корекції виявлених порушень функції нирок та попередження прогресування діабетичної нефропатії.

## Література

1. Аметов А.С. // *Тер. архив.* — 2002. — Т. 74, № 10. — С. 5–7.
2. Дороднева Е.Ф., Пугачева Т.А., Медведева И.В. // *Там же.* — С. 7–12.
3. Науменко В.Г. // *Ліки України.* — 2003. — Т. 75, № 10. — С. 21–24.
4. Кравчун Н.А., Тихонова Т.В., Караченцев Ю.И. // *Проблеми ендокринної патології.* — 2003. — № 3. — С. 9–16.
5. Воронцов А.В., Шестакова М.В. // *Пробл. ендокр.* — 1996. — № 4. — С. 37–41.
6. Шестакова М.В., Воронцов А.В., Вихристюк С.Г., Дедов И.И. // *Там же.* — 1997. — Т. 43, № 3. — С. 20–23.
7. Rudberg S., Ullman T., Dhlquist G. // *Diabetolog.* — 1993. — № 36. — P. 1309–1314.
8. Morgensen C.E. *Microalbuminuria: a marker for organ damage.* — London, 1986. — 92 p.

О.В. Козак, В.Л. Турицина, О.М. Трембач, Н.Ю. Войт

*Інститут онкології АМН України (Київ)*

## **Кореляція між параметрами кінетики $^{131}\text{I}$ в тироїдній тканині та результатами радіоїодотерапії диференційованого раку щитоподібної залози при метастазах у лімфовузлі**

### **Correlation of $^{131}\text{I}$ kinetics in thyroid tissue and radioiodine therapy outcome in differentiated thyroid cancer with metastases to the lymph nodes**

Значення першої терапевтичної активності радіоїоду у хворих на диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ) після тироїдектомії досі є предметом дискусії. Рішення, як правило, базується на емпіричному підході, тоді як такі фактори, як розмір залишкової тканини щитоподібної залози (ЩЗ), кількість та розміри метастазів, які накопичують радіоїод, гістологічна структура можуть мати вплив на вибір значення активності  $^{131}\text{I}$  [1, 2]. Але фактори, які впливають на перебіг радіоїодотерапії (РИТ), лишаються незрозумілими. Наприклад, є невідомим, чи буде мати додаткові переваги використання активності, вищої за 3,7 ГБк [3]. Деякі дослідники продовжують вводити хворим низькі активності  $^{131}\text{I}$ . Навіть існують праці, де обговорюється можливість фракціонованого використання  $^{131}\text{I}$  [4]. Стандартні протоколи РИТ фактично мають деякі переваги над спробами індивідуалізації активності  $^{131}\text{I}$  на основі попередніх до лікування даних кінетики [5, 6]. У більшості лікувальних закладів використовують фіксовані активності, що пов'язано з існуванням додаткових технічних труднощів щодо визначення кінетики радіоїоду перед РИТ [7]. У праці [8] індивідуальне значення активності  $A_0$ , необхідної для повної абляції тироїдної тканини після першого курсу РИТ у випадку відсутності метастатичних уражень у лімфовузлі, може бути визначене на основі параметрів кінетики, підрахованих під час діагностичного дослідження. На практиці при наявності метастазів у лімфовузлі, що визначаються під час діагностичного дослідження, призначають активності приблизно рівня 3700 МБк [9]. Але досі не визначено, який відносно до інших факторів внесок у перебіг лікування робить розмір залишкової тканини ЩЗ. Остаточо не встановлено, які фактори є найбільш впливовими на результат РИТ, а саме, значення першої терапевтичної активності, розміри залишкової тканини ЩЗ, або ж кількість та розміри метастазів у лімфовузлі.

Метою роботи стало з'ясування характеру впливу значення першої лікувальної активності  $^{131}\text{I}$  на перебіг РИТ залежно від таких параметрів, як розміри залишкової тканини ЩЗ, кількість та розміри метастазів у лімфовузлі.

Дев'яносто один дорослий хворий (віком від 45 до 77 років,  $54 \pm 7$  років в середньому) з ДРЦЗ проходили РІТ після тиреоїдектомії. Хворі були прооперовані в різних клініках України. Кожному з пацієнтів була проведена дисекція регіонарних лімфовузлів, але в групу досліджуваних були включені лише ті особи, у яких при сцинтиграфічному дослідженні спостерігалися метастатичні ураження у лімфовузлах, що накопичують радіоїод.

У 21 хворого встановлена фолікулярна форма тироїдного раку, у 50 — папілярна, у 19 — змішана, у одного хворого гістологічні дані були відсутні. Терапевтичні активності приймали значення від 1000 до 6000 МБк. Для повної абляції тироїдної тканини було необхідно провести від 1 до 4 курсів. Параметри кінетики  $^{131}\text{I}$  в залишковій тканині ЦЗ та уражених лімфовузлах були визначені у 25 хворих з першого дня після введення лікувальної активності, а саме: рівень накопичення радіоїоду по відношенню до фонового значення, період напіввиведення  $^{131}\text{I}$  із залишкової тканини та метастатичних лімфовузлів. Регресійний багатофакторний аналіз був використаний для визначення відносного вкладу кожного з факторів у перебіг РІТ. Для підрахунку ймовірності повної абляції тироїдної тканини після першого курсу РІТ була визначена логістична функція.

Для оцінки впливу першої лікувальної активності на результат першого курсу РІТ весь діапазон активності був поділений на інтервали в 1000 МБк. В кожному інтервалі було підраховано значення  $p$  — відношення кількості хворих з повної абляцією тироїдної тканини після першого курсу до загальної кількості пацієнтів, які приймали активності в даному інтервалі (рис.1).

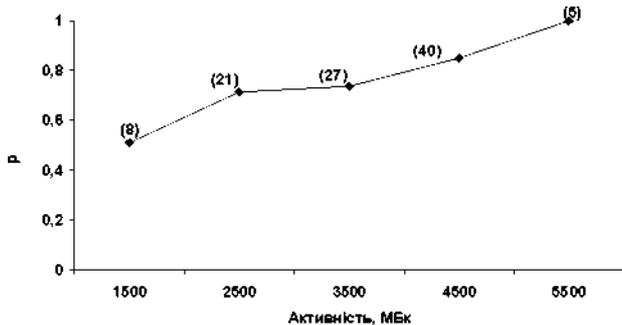


Рис. 1. Залежність  $p$  від значення активності  $A$ . Кількість хворих, які приймали активності в даному інтервалі, наведено в дужках

Згідно з рис. 1, ймовірність повної абляції метастазів та залишкової тканини ЦЗ після першого курсу РІТ збільшується зі збільшенням значення активності. При цьому  $p$  не дорівнює нулю навіть при активностях приблизно 1000 МБк. Це вказує на існування індивідуальних значень лікувальної активності, які призводять до повної абляції тироїдної тканини після першого курсу,  $p = 1$  в інтервалі активності від 5000 до 6000 МБк. Дана функція може бути апроксимована лінійною функцією, причому слід

відзначити, що індивідуальні дані кожного хворого не були прийняті до уваги.

Нами проаналізований перебіг РІТ в залежності від гістологічної структури (табл. 1). У таблиці наведена кількість хворих у кожній гістологічній групі, які проходили 1 або  $> 1$  РІТ.

Таблиця 1

Кількість хворих, які лікувалися 1 або більше 1 курсів РІТ у різних гістологічних групах

Загальна кількість курсів	Papillary cancer	Follicular cancer	Mixed form
1	40	15	16
$> 1$	10	6	3

З таблиці 1 видно, що відносна кількість хворих, які лікувалися понад 1 курс, приблизно однакова в кожній гістологічній групі.

Для порівняння відносного впливу параметрів розподілу радіоїоду в залишковій тканині ЦЗ та метастазах у лімфовузлах на перебіг РІТ, був проведений регресійний аналіз у 25 хворих. У 17 із 25 хворих повна абляція тироїдної тканини мала місце після першого курсу, 8 хворих проходили декілька курсів лікування.

Параметри розподілу  $^{131}\text{I}$  в тироїдній тканині приймали такі значення. Середнє значення першої терапевтичної активності  $A_c = 3631$  МБк, період напіввиведення радіоїоду із тироїдної тканини  $T_c = 3,28$  доби, рівень накопичення в залишковій тканині ЦЗ по відношенню до фонового значення через 24 год. після початку лікування  $\sigma_c = 25,68$ .

В метастатично уражених лімфовузлах  $\sigma_{c^{ab}} = 12,1$ . Період напіввиведення радіоїоду із уражених лімфовузлів дорівнював у середньому 2,7 доби.

Нормалізація параметрів до середніх значень дозволяє порівняти їхній відносний вплив на результат РІТ першого курсу:  $A_n = A / A_c$ ;  $\sigma_n = \sigma / \sigma_c$ .

Фактично, результат РІТ першого курсу може бути охарактеризований двома дискретними значеннями: 1 або 0 (тобто, повна абляція або необхідність проведення наступних курсів). Але результат РІТ може залежати від кількох неперервних параметрів, таких як значення терапевтичної активності, параметри розподілу радіоїоду в тироїдній тканині тощо. Всі значущі параметри можуть бути представлені в ієрархічній структурі, яка залежить від їх впливу на результат РІТ першого курсу. Ми виділили саме ті фактори, які можуть вплинути на результат лікування, та зробили спробу визначити таку терапевтичну активність, після введення якої індивідуальні фактори хворого, такі, як кількість та розміри метастатичних уражень у лімфатичні вузли та розміри залишкової тканини меншою мірою впливають на перебіг РІТ.

Логістична функція, яка залежить від параметрів розподілу в тироїдній тканині, як показано нижче, з достатньою мірою вірогідності описує ймовірність повної абляції тироїдної тканини після першого курсу РІТ. Ця функція має два асимптотичних значен-

ня — 1 (повне знищення метастазів та залишкової тканини після першого курсу) та 0 — при необхідності декількох курсів у тих випадках, коли на діагностичних скінтиграмах через декілька місяців після лікування визначались патологічні осередки, що накопичують радіоїод. Функція  $f$  набула вигляду:

$$f = \exp(-3,2 + 4,46 \cdot A_n - 0,29 \cdot \sigma_n) / [1 + \exp(-3,2 + 4,46 \cdot A_n - 0,29 \cdot \sigma_n)] \quad (1)$$

$$\rho = 0,04;$$

$f = 0,76 \pm 0,18$  у хворих з повною абляцією тироїдної тканини після першого курсу;

$f = 0,50 \pm 0,16$  у пацієнтів, яким одного курсу лікування було недостатньо.

На рис. 2 наведені значення функції  $f$  у кожному інтервалі активності, а також частка пацієнтів з повною абляцією тироїдної тканини після першого курсу по відношенню до загальної кількості хворих, які приймали активності в даному інтервалі.

З формули (1) можливо зробити висновок, що чим більший тироїдний залишок, тим менша ймовірність повної абляції після першого курсу РИТ при заданому значенні активності радіоїоду. Про це свідчить від'ємне значення коефіцієнта при  $\sigma_n$ :  $-0,29$ . Згідно з нашими даними, % накопичення в залишку через 24 години після лікування корелює з  $\sigma_n$  ( $\kappa = 0,8$ ).

Значення  $f$  були підраховані за формулою (1). Для підрахунків були використані середні значення  $\sigma$  для хворих, що лікувалися в даному інтервалі активності.

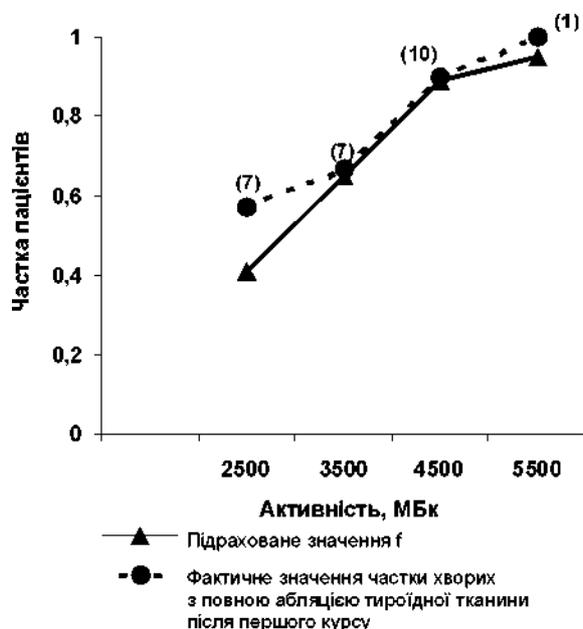


Рис. 2. Фактичне значення частки хворих з повною абляцією тироїдної тканини після першого курсу по відношенню до загальної кількості хворих, які приймали активності в даному інтервалі, порівняно з підрахованими значеннями  $f$

З рис. 2 можна зробити висновок, що функція  $f$  з достатньою мірою вірогідності приймає значення ймовірності повної абляції тироїдної тканини після першого курсу РИТ при заданому значенні терапевтичної активності радіоїоду.

Таким чином, лікувальна активність має вирішальний вплив на результат РИТ першого курсу. Включення інших параметрів кінетики, таких як швидкість напіввиведення із залишкової тканини ЦЗ, рівень накопичення у лімфовузлах та швидкість виведення із метастатично уражених лімфовузлів не підвищує рівня вірогідності моделі ( $\rho = 0,04$ ). Результат РИТ не залежить від швидкості виведення радіоїоду із залишкової тканини ЦЗ, а також від рівня накопичення радіоїоду в уражених лімфовузлах.

Значення активності радіоїоду це, фактично, єдиний параметр, який можна змінювати під час РИТ. Як правило, при наявності метастатичних уражень у лімфовузлах, які накопичують радіоїод, лікувальні активності приймають значення від 3600 до 7400 МБк [1].

Незважаючи на те, що рівень накопичення радіоїоду в уражених лімфовузлах, як правило, менше, ніж у залишковій тканині ЦЗ (як і ефективний період напіввиведення  $T_{ef}$ ), метастатичні ураження в лімфовузлах вимагають для абляції менших доз порівняно з дозами, необхідними для абляції залишкової тканини: 80–100 Гр порівняно з 300–1000 Гр [10]. Більш висока радіочутливість патологічної тироїдної тканини порівняно з нормальною може допомогти в поясненні результатів аналізу. Ймовірно, те, що розміри залишкової тканини ЦЗ мають основний вплив на результат першого курсу РИТ є наслідком саме різниці в радіочутливості нормальної та патологічної тироїдної тканини. Запропонована модель вказує на те, що результат першого курсу залежить від значення першої активності та розмірів залишкової тканини ЦЗ і не залежить від швидкості виведення радіоїоду із залишкової тканини. Можливо, це є наслідком того, що основну частину поглинутої дози (достатньої або ж ні для абляції), залишкова тканина отримує в перший день після початку лікування.

Деякі дослідники роблять спробу скорелювати першу терапевтичну активність з рівнем накопичення радіоїоду в залишковій тканині ЦЗ через 24 або 48 годин після введення діагностичної активності (приблизно 74 МБк). Але, наприклад, навіть ефективність 1100 МБк для повної абляції не корелює ані з рівнем накопичення в залишковій тканині, ані з її розмірами, поглинутою дозою, яку підраховують при деяких припущеннях [5, 11, 12]. Також було показано, що такі фактори, як вік, стать, гістологія, стадія захворювання, рівень накопичення в залишку, а також час між діагностичним дослідженням та введенням лікувальної активності тощо мають незначний вплив на перебіг першого курсу РИТ [3]. Більш високі терапевтичні активності ведуть до більш високого

значення частки хворих з повною абляцією після першого курсу РИТ, причому це стосується хворих з більш розвинутою стадією хвороби.

Таким чином, оптимальні значення активності радіоїоду для досягнення повної абляції тироїдної тканини, фактично, лишаються предметом дискусії [13].

Результат нашого дослідження вказує на те, що при наявності метастатичних уражень у лімфовузлах лікувальні активності радіоїоду не повинні бути меншими за 5000 МБк.

## Література

1. Ain K.B., *Treatment of thyroid cancer / Diseases of the thyroid* (Ed. by Lewis E. Braverman, Tetowa). — New Jersey: Humana Press, 2000.
2. Hoelzer S., Steiner D., Bauer R. et al. // *Ibid.* — 2000. — Vol. 27, № 10. — P. 1465–1472.
3. Karam M., Gianoukakis A., Feustel P.J. et al. // *Nucl. Med. Commun.* — 2003. — Vol. 24, № 5. — P. 489–95.
4. Hung G.U., Tu S.T., Wu I.S., Yang K.T. // *Jpn. J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 34, № 8. — P. 469–471.
5. Snyder J., Gorman C., Scanlon P. // *J. Nucl. Med.* — 1983. — Vol. 24, № 8. — P. 659–665.
6. Verkooijen R.B., Stokkel M.P., Smit J.W., Pauwels E.K. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2004. — Vol. 31, № 4. — P. 499–506.
7. Bal C.S., Kumar A., Pant G.S. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89, № 4. — P. 1666–1673.
8. Kozak O.V. // *Endocrinologia.* — 2001. — Vol. 6, № 2. — P. 176–179.
9. Schlumberger M., Pacini F. *Thyroid tumors.* — Paris, 1999. — 301 p.
10. O'Connell M.E., Flower M.A., Hinton P.J. et al. // *Radiother. Oncol.* — 1993. — Vol. 28, № 1. — P. 16–26.
11. Creutzig H. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1987. — Vol. 12, № 10. — P. 500–502.
12. Logue J.P., Tsang R.W., Brierley J.D., Simpson W.J. // *Br. J. Radiol.* — 1994. — Vol. 67, № 803. — P. 1127–1131.
13. Mazzaferri E.L. // *Thyroid.* — 1997. — Vol. 7, № 2. — P. 265–271.

В.Ю. Кундін

Національний медичний університет  
ім. О.О. Богомольця (Київ)

### Тактика радіонуклідних досліджень при пієлонефриті у дітей The tactics of radionuclide study in pyelonephritis in children

Пієлонефрит (ПН) — загальне захворювання організму з переважним інфекційно-запальним ураженням каналців, інтерстиція та чашково-мискової системи нирок, що має ознаки інфекційного захворювання та порушення функціонального стану нирок за тубулоінтерстиціальним типом [1]. Діагноз ПН встановлюють на підставі комплексу клініко-лабораторних та інструментальних обстежень. Клініко-лабораторні дані дозволяють диференціювати первинний ПН від вторинного, а за тривалістю патологічного процесу — гострий від хронічного. Хронічним ПН

вважається за наявності ознак активності захворювання понад 6 місяців [2]. Він може мати рецидивний та латентний перебіг. Для рецидивного ПН характерні часті періоди загострення, які супроводжуються значно вираженими сечовим і клінічним синдромами. Латентний перебіг маніфестується лише сечовим синдромом [2–4]. Залежно від активності процесу виділяють активну фазу та фази часткової або повної клініко-лабораторної ремісії. Для вибору тактики лікування у хворих на ПН необхідно визначити також і стадію захворювання. Існуючі методи діагностики дозволяють виділити 2 стадії пієлонефритичного процесу: інфільтративну і склеротичну. Їх визначають на основі променевих методів досліджень [1, 2, 4].

Основним променевим методом діагностики ПН є ультразвуковий (УЗД), який дозволяє оцінити лише наявність морфологічних змін без урахування функціональної активності нирок. Зміни при УЗД визначають за досить тривалого перебігу ПН. На початкових етапах захворювання превалюють функціональні порушення тубулярних параметрів нирок і окремих ділянок паренхіми. Отже в цей період найбільш фізіологічними та інформативними є радіонуклідні методи — динамічна і статична сцинтиграфія із нефротропними радіофармапрепаратами (РФП). Для радіонуклідних досліджень нирок використовують кілька основних РФП. Багаторічний досвід застосування свідчить про їх достатню надійність та відносну безпеку [5]. За механізмом елімінації РФП поділяють на препарати швидкої (каналцеві, клубочкові) та тривалі елімінації (РФП кіркової фіксації) [6]. Така класифікація децю умовна, позаяк більшості РФП властивий змішаний характер виведення та різні механізми фіксації в нирках [7]. Тому при діагностиці захворювань нирок вибір препаратів має визначатися механізмом їх елімінації, завданнями дослідження, нозологічною формою захворювання та тяжкістю патологічного процесу.

Завдання дослідження залежить від його етапу. Коли вперше встановлюють діагноз ПН, необхідно провести всебічне обстеження з використанням комплексу ультразвукових і радіонуклідних методів. Сцинтиграфію нирок при ПН виконують як первинне, повторне, багатоцільове або моніторингове дослідження. При первинному обстеженні основним завданням є оцінка функції нирок, ступеня її порушень та визначення кількості паренхіми, що функціонує. Повторні дослідження виконують як контрольні — з тим же РФП (при оцінці ефективності запровадженої терапії на різних етапах спостереження), первинні — з іншим РФП та з фармакологічним навантаженням (фуросемід — для визначення ступеня обструкції верхніх сечових шляхів при обструктивному ПН). Багатоцільові дослідження з <sup>99m</sup>Tc-фосфатами дозволяють визначити ступінь запальних змін у нирках і водночас вивчити ниркову

гемодинаміку, функцію нирок, кількість паренхіми, що функціонує, рівень метаболічних порушень у паренхімі органа та ступінь тубуло-інтерстиційних пошкоджень у нирках. Моніторингові дослідження проводять протягом 3–5 і більше років з моменту захворювання і не менше 1–2 разів на рік з різними РФП. Це дозволяє оцінити не тільки якість проведеного лікування в катамнезі, але й визначити критерії прогресування захворювання та його можливого переходу в хронічну ниркову недостатність (ХНН).

Найбільш інформативними сцинтиграфічними методиками при ПН у дітей є непряма ренангіографія (НРАГ), динамічна реносцинтиграфія (ДРСГ) з каналцевими РФП ( $^{99m}\text{Tc}$ -ЕС,  $^{99m}\text{Tc}$ -МАГЗ), багатодільові дослідження з  $^{99m}\text{Tc}$ -пірофосфатом (ПФ) та статична реносцинтиграфія (СРСГ) з  $^{99m}\text{Tc}$ -ДМСО. Високу інформативність на первинному етапі обстеження має двоізотопне дослідження з  $^{131}\text{I}$ -гіпураном та  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПО. Воно дозволяє визначити всі основні параметри функціонального стану нирок. Динамічна реносцинтиграфія з  $^{99m}\text{Tc}$ -ЕС та  $^{99m}\text{Tc}$ -МАГЗ надає можливість визначити асиметричність порушень каналцевих функцій нирок, затримку РФП у мисках. Порівняльні дослідження показали високу кореляцію результатів ДРСГ з  $^{131}\text{I}$ -гіпураном і  $^{99m}\text{Tc}$ -МАГЗ. Тому для оцінки стану ниркової гемодинаміки та функції нирок при ПН можна використовувати будь-який нефротропний РФП. Однак повторні дослідження потрібно проводити з  $^{99m}\text{Tc}$ -ДМСО. Статична реносцинтиграфія з  $^{99m}\text{Tc}$ -ДМСО дозволяє виявити тубулярні, рубцеві дисфункції та інші вогнищеві кортикальні зміни й аномалії розвитку. Високий рівень кортикальної фіксації і низька екскреція з сечею  $^{99m}\text{Tc}$ -ДМСО дозволяють чітко візуалізувати окремо кірковий шар нирок. За відсотком накопичення цього РФП у нирковій паренхімі визначають функцію тубулярного апарату кожної нирки окремо, оцінюють кількість паренхіми, що функціонує. Для більш детальної оцінки накопичення РФП у паренхімі нирок виконують багатопозиційну СРСГ з  $^{99m}\text{Tc}$ -ДМСО — еталонний метод виявлення дефектів кіркового шару: 0 — дефектів немає, 1 — одна ділянка склерозу, 2 — дві, 3 — три і більше. За наявності двох і більше ділянок склерозу або при сумнівних результатах СРСГ з  $^{99m}\text{Tc}$ -ДМСО призначають ОФЕКТ, яка дозволяє оцінити фіксацію РФП на зрізах у сагітальній, фронтальній та аксіальній площинах. Дана методика інформативніша у визначенні площі й кількості ділянок склерозу ниркової тканини, але супроводжується більшим променевим навантаженням порівняно з планарною методикою. Використовують ДМСО-сцинтиграфію і в моніторингових дослідженнях (до і після лікування, в кожній стадії загострення ПН та для оцінки ступеня прогресування захворювання й появи ознак ХНН). Досить інформативні сцинтиграфічні методики й у визначенні стадії ПН, що представлено в таблиці.

#### Сцинтиграфічні критерії визначення стадій ПН у дітей

Ознака	Стадія	
	інфільтративна	склеротична
Площа сцинтиграфічного зображення нирки	Збільшена понад 10 % вікова норма	Зменшена понад 10 % вікова норма
Наявність ділянок запалення	Є	Є
Наявність ділянок склерозу	Немає	Є
Екскреторна здатність ураженої нирки	Помірно зменшена	Значно зменшена
Швидкість клубочкової фільтрації	Нормальна	Знижена
Ефективний нирковий плазмотік	Нормальний	Знижений

При багатодільових дослідженнях з  $^{99m}\text{Tc}$ -ПФ у дітей, хворих на ПН, також відзначається асиметричне порушення фільтраційної функції нирок, а при статичному обстеженні — підвищене і нерівномірне включення РФП в уражену нирку. Асиметрія включення РФП у таку нирку в 2–3 рази перевищує накопичення в симетричній нирці і прямо залежить від тривалості патологічного процесу та його активності. Статична реносцинтиграфія з  $^{99m}\text{Tc}$ -ПФ дозволяє визначити активність запального процесу в ураженій нирці за включенням РФП. Так, для I–II ступеня характерне включення РФП на рівнях 4,5–5,5 %, для III — 6–10 % і для IV — 10 % та вище. Симетрична нирка в активній стадії ПН також накопичує ПФ більше, ніж у нормі, що свідчить про її участь у запальному процесі в гострій фазі захворювання. В стадії ж ремісії відсоток включення РФП у симетричній інтактній нирці наближається до рівня такої у контрольній групі й становить 2,5–3,0 %.

Таким чином, сцинтиграфічні методики дослідження нирок при ПН у дітей надають діагностично важливу інформацію про функцію ураженої нирки, ступінь запальних змін, наявність ділянок запалення та склерозу ниркової тканини, кількість функціонуючої паренхіми, ефективність проведеного лікування, допомагають визначити стадію процесу та прогнозувати можливий перехід у ХНН. Лікар-радіолог мусить враховувати діагностичну значущість різних нефротропних РФП на всіх етапах ведення хворої на ПН дитини для отримання вірогідної та повної інформації про наявний патологічний процес і обов'язково призначати контрольні та моніторингові дослідження.

#### Література

1. Возианов А.Ф., Майданник В.Г., Бидний В.Г., Багдасарова І.В. *Основи нефрології дитячого віку*. — К.: Книга плюс, 2002. — 348 с.
2. Майданник В.Г. *Діагностика і лікування захворювань почек у дітей*. — К., 1993. — 136 с.
3. Багдасарова І.В., Іванов Д.Д. *Нові підходи до визначення перебігу пієлонефриту // Матер. конф. «Первинний пієлонефрит»*. — К., 1995. — С. 11–12.

4. Майданник В.Г. // ПАГ. — 1995. — № 1. — С. 6–9.
5. Moran J.K. // *Semin. Nucl. Med.* — 1999. — Vol. 29. — № 2. — P. 91–101.
6. Blaurock M.D., Aurell M., Bubeck B. // *J. Nucl. Med.* — 1996. — Vol. 37. — P. 1883–1890.
7. Piepsz A., Blaurock M.D., Gordon I. et al. // *Semin. Nucl. Med.* — 1999. — Vol. 29, № 2. — P. 160–174.

А.П. Лазар, В.Ю. Кундін, О.В. Миронова,  
А.Л. Камінська

*Національний медичний університет  
ім. О.О. Богомольця (Київ)*

## **Особливості проведення та інтерпретації даних остеосцинтиграфії. Стандартизований протокол дослідження**

### **Peculiarities of performing and interpreting bone scan findings. A standard study protocol**

Одним із основних напрямків підвищення ефективності радіонуклідної діагностики є стандартизація досліджень та оцінки отриманих результатів. Оптимальним є також застосування типових протоколів дослідження, що значно полегшує роботу лікарів [1]. Комплекс існуючих променевих методів не завжди дозволяє своєчасно та вірогідно визначити наявність пухлинного ураження опорно-рухової системи [2]. Помилки в діагностиці первинних пухлин кісток спостерігаються у 20–25 %, а вторинних — у 30–50 % хворих [3]. Своєчасне визначення та диференціація метастазів у скелет, безперечно, є головними завданнями, які вирішує лікар.

Однією з найінформативніших методик діагностики пухлинних уражень кісток є остеосцинтиграфія (ОСГ) з остеотропними радіофармпрепаратами (РФП) [4, 5]. Застосування фосфатних РФП, які інтенсивно включаються в уражені кісткові структури завдяки посиленому кровопостачанню та підвищеній проникності судин, дозволяє оцінити ступінь патологічного процесу. Пухлинні ураження скелета ОСГ визначає на 6–12 міс. раніше рентгенологічного дослідження [6]. Остеосцинтиграфію проводять у всіх відділеннях радіонуклідної діагностики України, оснащених гамма-камерами. Без сумніву, є пряма залежність вірогідності інтерпретації отриманих результатів від кваліфікації лікаря-радіолога. Часто аналіз даних ОСГ обмежується визначенням наявності ділянок гіперфіксації РФП в кістках, а значна частина важливої інформації лишається поза увагою внаслідок відсутності єдиної схеми опису. Все це прямо або опосередковано є причиною як хибнопозитивних, так і хибнонегативних результатів, що впливають на диференційну діагностику та спостереження за пацієнтами в динаміці. До нашого відділення нерідко звертаються хворі для проведення повторних ОСГ. В більшості випадків результати попередніх досліджень лише описово констатують наявність ділянок гіперфіксації РФП без уваги до інших сумнівних

ділянок, відсотка накопичення РФП в них, а також зовсім не представляють сцинтиграфічних зображень. Інтерпретувати такі дані в динаміці дуже важко. Майже всі відділення України оснащені досить сучасною технікою з відповідним комп'ютерним забезпеченням, яке дозволяє створити стандартизований протокол ОСГ, який уможливить оцінку отриманої інформації не тільки радіологами, але й променевими терапевтами, хірургами, онкологами в процесі подальшого лікування хворого.

Застосування стандартизованого протоколу дозволить підняти на якісно новий рівень діагностику пухлинного ураження опорно-рухового апарату, а також полегшити проведення диференційної діагностики з іншою патологією цієї системи. Це стосується математичного опрацювання даних накопичення й розподілення РФП у кістках із наступним внесенням результатів в електронну медичну карту пацієнта.

Метою нашого дослідження стало створення робочого варіанту стандартизованого протоколу ОСГ.

Методика ОСГ складається з планарної сцинтиграфії всього тіла та проведення прицільних сцинтиграм у задній і передній проекціях. Прицільними сцинтиграмами в задній проекції є череп, шийний відділ хребта та плечові суглоби, верхня частина грудної клітки та хребта, нижні відділи грудного та поперекового відділу хребта, нижньопоперекового відділу хребта та верхня частина кісток таза, нижня частина кісток таза та крижово-клубові суглоби. В передній проекції це: шийний відділ хребта та плечові суглоби, верхня частина грудної клітки і груднина, нижня частина грудної клітки і поперекового відділу хребта, нижньопоперекового відділу хребта і верхня частина кісток таза, нижня частина кісток таза і крижово-клубові суглоби. При необхідності виконуються проекції колінних, гомілковостопних суглобів, черепа в 4 проекціях. Для деталізації накопичення РФП у сумнівних випадках доцільно проводити ОФЕКТ дослідження або повторити ОСГ через 2–3 місяці.

Для найповнішої оцінки результатів ОСГ, на нашу думку, стандартизований протокол повинен складатися з 5 обов'язкових частин:

- 1) загальної: а) паспортна частина; б) спеціальна;
- 2) діагностичної: а) сцинтиграфічні зображення;
- б) опис ОСГ;
- 3) додаткової;
- 4) висновка;
- 5) рекомендації.

Загальна частина складається з паспортних та антропологічних (вік, зріст, маса тіла, стать) даних пацієнта. Якщо ОСГ виконується повторно, то необхідно вказувати номер і дату попереднього дослідження. Це дозволить швидко знайти в архіві відповідне дослідження для порівняння результатів або визначити строки між ОСГ.

Обов'язковим є також зазначити попередній діагноз. Він дозволить лікарю-радіологу обрати тактику дослідження і визначитися з вибором прицільних проекцій. Слід уважно опитувати пацієнта про на-

явність больового синдрому, остеохондрозу, запальних і дегенеративно-дистрофічних захворювань опорно-рухового апарату, свіжих травм або застарілих переломів.

Важливою складовою паспортної частини є інформація про лікування (якщо таке проводилося), особливо у повторних хворих. При цьому лікарю-радіологу необхідно враховувати:

1) об'єм хірургічного втручання, стан післяопераційної рани, ступінь залучення в загальний патологічний процес навколишніх тканин, строки після операції, наявність ускладнень;

2) попередні і поточні курси променевої і хемотерапії (їх кількість, строки, ефективність);

3) результати інших променевих методів дослідження (рентгенологічного, УЗ, КТ, МРТ);

4) наявність метастазів в інші органи.

У спеціальній частині необхідно вказувати всі умови дослідження: модель гамма-камери; тип коліматора; програму опрацювання даних; РФП (пірофосфат або метилендифосфонат), його активність (повинна бути не менше 5–6 МБк/кг); ефективну дозу опромінення (мЗв) і категорію пацієнта (АД, БД).

Діагностична частина складається з опису сцинтиграфічного зображення прицільних проєкцій, ретельної оцінки накопичення і розподілу РФП в різних відділах кістяка. Найбільш зручним є зазначення ступеня асиметрії накопичення препарату окремо у великих суглобах і кістках скелета. Розглядати необхідно плечові, ліктьові, променевоzap'ясткові, тазостегнові, колінні і гомілковостопні суглоби. Слід звернути увагу на укладку пацієнта. Вона повинна бути симетричною з однаково притисненими до діагностичного ліжка великими суглобами. Окремо для зручності слід виділяти такі групи кісток: плоских (череп, ребра, ключиця); губчастих (шийний, грудний, поперековий відділи хребта) і трубчастих (кістки кінцівок). Крім того, необхідно деталізувати окремі частини певних кісткових структур. Наприклад, у ключицях — розглядати внутрішню, середню і зовнішню частини. Рівномірність накопичення РФП в ребрах зручніше оцінювати по основних лініях (навкологруднинній, середньоключичній, лопатковій, навколохребтовій). В задній проєкції для рахунку ребер орієнтиром слугує нижній край лопаток, що відповідає 7-м ребрам. У прямій проєкції слід орієнтуватися на перше ребро, яке також, як і на рентгенограмі, перетинає ключицю. В кістках таза необхідно розрізняти окремі частини тільки великих кісток, таких як крижова (гребінь і тіло). Особливу увагу необхідно звертати на крижово-стегновий суглоб, який розташований заглиблено і його проєкція нашаровується на нижню частину тіла крижової кістки. Тут необхідно враховувати скарги пацієнта і результати інших променевих методів дослідження (якщо такі наявні). Асиметрію включення РФП в хребті слід зазначати по окремих хребцях і оцінювати за задніми прицільними проєкціями. Орієнтиром служать кути лопаток (7-й грудний хребець), верхній полюс нирок,

які найчастіше візуалізуються (1-й поперековий), лінія, яка з'єднує гребені крижових кісток (4–5-й поперековий). У довгих трубчастих кістках для зручності необхідно виділяти верхню, середню і нижні третини. Дрібні кістки кистей і стоп не виділяються, а при аномальній гіперфіксації вказується тільки їх дистальна або проксимальна частина.

Вірогідною ознакою наявності пухлинного метастатичного ураження кісток і суглобів ми вважаємо асиметрію включення РФП в ураженій і здоровій частині понад 60 %. При первинних пухлинах кістяка цей показник значно вищий — 200–700 % (залежно від гістологічного типу пухлини). Підвищена фіксація РФП спостерігається і в ділянці переломів, однак вона незначна і в середньому не перевищує 130 % (діапазон від 110 до 170 %). Обов'язково оцінюються і підвищене накопичення РФП поза межами кісток (м'якотканинний компонент, щитоподібна залоза, нирки). При цьому асиметрія може бути в межах 10–40 %. Залучення в патологічний процес м'яких тканин спостерігається в післяопераційному періоді, коли визначається підвищена фіксація РФП в ділянці рани (як наслідок запального процесу). Візуалізація щитоподібної залози відбувається внаслідок захоплення вільного  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетату, при пізньому проведенні дослідження (через 5 годин) та неправильному приготуванні РФП.

При проведенні ОСГ в задній проєкції візуалізуються нирки, що дозволяє визначити деяку ниркову патологію. Тому однією з переваг ОСГ є можливість дослідження стану не тільки опорно-рухової системи, але й анатомо-морфологічних особливостей нирок, що доцільно було вказувати у протоколі. Найбільш значущі з них: наявність 1 або 2 нирок; їх форма, розміри, розташування (норма, нефроптоз); наявність дефектів накопичення; візуалізація ЧЛС (затримка РФП) та наявність запальних змін.

На завершення надається резюме остеосцинтиграфічного дослідження і висновок відносно наявності / відсутності пухлинного ураження опорно-рухового апарату та його поширеність. Як рекомендація у випадку сумнівних результатів призначається повторне дослідження через 2–3 місяці або інші променеві методи дослідження.

Таким чином, єдиний стандартизований протокол ОСГ дозволить ураховувати всі особливості сцинтиграфічного синдрому взагалі, навіть при відсутності вогнищового або запального процесу, а також детально оцінити відсоток включення РФП і ступінь асиметрії його накопичення в кістках для визначення динаміки поширеності метастатичного ураження при пухлинах різної гістологічної структури і локалізації, полегшить проведення диференційної діагностики між пухлинним і непухлинним процесом, а також між первинним і вторинним пухлинним ураженням кісткової системи. В цілому все це буде сприяти підвищенню ефективності діагностики та динамічного спостереження при лікуванні онкологічних хворих.

Створення єдиного стандартизованого протоколу ОСГ дозволить:

- надати лікарю-радіологу та онкологу максимально повну інформацію про результати дослідження;
- полегшити лікарю-радіологу опис результатів ОСГ;
- зробити найзручніший для сприймання лікарями інших профілів висновки;
- формалізувати структуру та полегшити ведення бази даних з результатами ОСГ;
- зменшити кількість помилкових висновків.

## Література

1. *ACR Standard Book by the Committee on Standards of the Commission on Nuclear Medicine, 1999.*
2. *Руководство для врачей, направляющих пациентов на радиологическое исследование. Критерии выбора метода изображения. — Изд. 4-е. — К.: АТ «Медицина Украины», 2000. — 102 с.*
3. *Синюта Б.Ф. Ядерная медицина в онкологии // УРЖ. — 1999. — Т. VII, вып. 4. — С. 465–468.*
4.  *$^{99m}\text{Tc}$ -methylenediphosphonate (Sn) (ТСК-14). Instructions for use of the kit. — CIS International, 1987.*
5.  *$^{99m}\text{Tc}$ -pyrophosphate (Sn) (ТСК-7). Instructions for use of the kit. — CIS International, 1987.*
6. *Руководство по ядерной медицине / Под ред. Т.П. Сиваченко. — К.: Вища шк., 1991. — 535 с.*

Є.В. Лучицький, С.К. Кобяков,  
В.Є. Лучицький, Г.А. Зубкова

*Інститут ендокринології та обміну речовин  
ім. В.П. Комісаренка АМН України (Київ)*

## **Радіонуклідна ангіосцинтиграфія яєчок при гіпогонадізмі та псевдокрипторхізмі Radionuclide angioscintigraphy of the testes in hypogonadism and pseudoorchism**

Гіпогонадізм — захворювання, зумовлене зниженням продукції статевих гормонів. Розрізняють гіпергонадотропний гіпогонадізм, в основі якого лежать ураження яєчок, та гіпогонадотропний, спричинений змінами в гіпоталамо-гіпофізарній системі. Псевдокрипторхізм характеризується періодичним неопущенням яєчок у мошонку і часто супроводжується змінами продукції статевих гормонів [1, 2].

Оцінка структурно-функціонального стану яєчок необхідна для вибору методу лікування, прогнозу його результатів та оцінки ефективності в динаміці. З метою вивчення структурно-функціонального стану яєчок використовують інвазивний (біопсія яєчок) та неінвазивний (магніторезонансна спектроскопія) [3] методи дослідження, а для визначення стану кровопостачання яєчок — метод доплерівської ультрасонографії [4]. Але жоден з названих методів не дає повної характеристики структури та кровопостачання яєчок.

Метод радіонуклідної ангіографії дає можливість визначити стан кровотоку у великих, середніх та дрібних судинах яєчок, а сцинтиграфія — локалізацію останніх і кількісними параметрами оцінити площу яєчок, загальну активність за сумарним накопичен-

ням радіофармакологічного препарату (РФП)  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнатату та відсоток відносного накопичення в них РФП [5].

Мета роботи — проведення радіонуклідних сцинтиграфічних та агіографічних досліджень яєчок у чоловіків з різними формами гіпогонадізму та псевдокрипторхізмом.

Обстежено 9 пацієнтів 18–47-річного віку з гіпергонадотропним, 3 — 32–41-річного віку з гіпогонадотропним гіпогонадізмом, 8 — 18–26-річного віку з двостороннім псевдокрипторхізмом, та 12 чоловіків 19–36-років без андрологічної патології як контрольну групу.

Сцинтиграфічні дослідження яєчок свідчили, що середній показник площі правого і лівого яєчок у пацієнтів з псевдокрипторхізмом та різними формами гіпогонадізму був знижений (табл.1). У осіб із гіпер- і гіпогонадотропним гіпогонадізмом середні показники площі правого й лівого яєчок також були вірогідно меншими, ніж у хворих контрольної групи, і водночас вірогідно більшими, ніж у пацієнтів з псевдокрипторхізмом (див. табл.1).

Сумарне накопичення РФП у правому та лівому яєчках пацієнтів з псевдокрипторхізмом, гіпер- і гіпогонадотропним гіпогонадізмом було вірогідно нижчим порівняно з таким у контрольній групі (див. табл.1). Його середні показники у пацієнтів з псевдокрипторхізмом були вірогідно нижчими, ніж у хворих із гіпер- та гіпогонадотропним гіпогонадізмом, за винятком показника в лівому яєчку при гіпогонадотропному гіпогонадізмі.

Найменші середні показники відсотка відносного накопичення РФП у яєчках спостерігалися в пацієнтів з псевдокрипторхізмом. В той же час середні показники відсотка відносного накопичення правим і лівим яєчками у пацієнтів з гіпер- та гіпогонадотропним гіпогонадізмом вірогідно не відрізнялися порівняно з такими в контрольній групі, за винятком пацієнтів з гіпогонадотропним гіпогонадізмом (праве яєчко, див. табл.1). Зміни сумарного накопичення РФП яєчками у пацієнтів з різними формами гіпогонадізму зумовлені зменшенням площі яєчок та кількості активно функціонуючих ділянок.

Зниження відсотка відносного накопичення РФП яєчками у пацієнтів з псевдокрипторхізмом вказує на те, що в них не тільки зменшена площа правого та лівого яєчок, але також послаблена секреторна активність яєчок.

З метою визначення стану кровотоку в яєчках пацієнтів з гіпогонадізмом та псевдокрипторхізмом проведено радіонуклідну ангіографію яєчок. У обстежених визначали (в секундах) час повного яєчкового кровотоку (ЧПЯК), який характеризує кровотік у великих, середніх та дрібних судинах яєчок, час швидкого яєчкового кровотоку (ЧШЯК), який характеризує кровотік у великих та середніх судинах, і час уповільненого яєчкового кровотоку (ЧУЯК), який свідчить про кровотік у дрібних судинах яєчок. Крім того, у обстежених пацієнтів визначали час ве-

Показники сцинтиграфії яєчок у обстежених пацієнтів

Групи обстежених, пацієнти	Статистичний показник	Площа яєчок в ум. од.		Накопичення РФП у яєчках			
		ПР	Л	відсоток відносного		сумарне, імп/с	
				ПР	Л	ПР	Л
З гіпергонадотропним гіпогонадизмом (n = 9)	M	133,6	152,4	180,3	176,8	11051,7	11841,1
	m	4,2	3,6	14,5	11,1	629,4	1124,0
	P	< 0,001	< 0,001	> 0,5	> 0,2	< 0,001	< 0,05
	P <sub>1</sub>	< 0,001	< 0,001	0,1 > 0,05	> 0,2	< 0,001	< 0,02
З гіпогонадотропним гіпогонадизмом (n = 3)	M	153,6	142,0	165,0	169,8	10015,3	9394,0
	m	9,2	16,3	8,7	13,0	1086,3	883,8
	P	< 0,01	< 0,01	< 0,05	> 0,1	< 0,001	< 0,001
	P <sub>1</sub>	< 0,001	< 0,05	> 0,1	> 0,2	< 0,05	> 0,1
З псевдокрипторхізмом (n = 8)	M	95,0	91,6	140,4	151,1	6863,4	7824,4
	m	7,4	10,3	15,8	16,7	616,3	10066,5
	P		< 0,001	< 0,01	< 0,05	< 0,001	< 0,001
	P <sub>2</sub>	> 0,1	> 0,5	> 0,1	> 0,5	> 0,5	> 0,1
Контрольна група (n = 12)	M	202,8	203,5	188,3	189,9	15627,6	14837,5
	m	8,2	8,3	3,6	4,9	703,8	846,9

Примітка. Тут і далі: P – порівняно з контрольною групою; P<sub>1</sub> – з псевдокрипторхізмом; P<sub>2</sub> – з гіпергонадотропним гіпогонадизмом.

Таблиця 2

Показники ангиографії у обстежених пацієнтів

Групи обстежених, пацієнти	Статистичний показник	ЧШЯК, сек		ЧУЯК, сек		ЧПЯК, сек		Час венозного відтоку, сек	
		ПР	Л	ПР	Л	ПР	Л	ПР	Л
З гіпергонадотропним гіпогонадизмом (n = 9)	M	7,0	7,4	7,4	8,5	14,4	15,9	3,7	3,5
	m	0,5	0,7	1,6	1,0	1,0	1,4	0,5	0,4
	P	< 0,01	< 0,05	> 0,5	> 0,2	> 0,2	0,1 > 0,005	> 0,5	> 0,2
	P <sub>1</sub>	> 0,5	> 0,2	> 0,5	> 0,2	> 0,2	> 0,2	> 0,2	> 0,2
З гіпогонадотропним гіпогонадизмом (n = 3)	M	7,8	8,1	7,0	7,5	14,8	16,2	3,4	4,1
	m	1,0	1,3	0,5	0,5	1,9	2,3	0,5	0,8
	P	< 0,05	< 0,05	> 0,2	> 5	> 0,2	> 0,2	> 0,5	> 0,2
	P <sub>1</sub>	> 0,2	> 0,2	> 0,2	> 0,5	> 0,5	> 0,2	> 0,2	> 0,1
З псевдокрипторхізмом (n = 8)	M	6,8	7,3	7,8	6,9	14,6	14,2	2,9	2,8
	m	0,6	0,6	1,0	1,0	0,8	0,8	0,4	0,3
	P	< 0,05	< 0,05	> 0,5	> 0,2	> 0,1	> 0,2	> 0,2	> 0,2
	P <sub>2</sub>	> 0,2	> 0,2	> 0,2	> 0,5	> 0,5	> 0,2	> 0,5	> 0,2
Контрольна група (n = 12)	M	5,4	5,5	7,5	7,7	12,9	13,2	13,2	3,1
	m	0,2	0,4	0,6	0,4	0,7	0,6	0,4	0,3

нозного відтоку (ЧВВ) (в секундах), який оцінює стан венозної системи в чоловічих статевих органах.

У чоловіків контрольної групи ангиографічна крива швидко піднімалася після введення РФП з досягненням максимуму, після чого значно спадала. В пацієнтів з псевдокрипторхізмом та різними формами гіпогонадизму вірогідно збільшувалася ЧШЯК у правому та лівому яєчках порівняно з такою в контрольній групі (табл.2). Даний показник характеризує стан кровотоку у великих і середніх судинах яєчок і його збільшення свідчить про сповільнення кровотоку в їх великих та середніх судинах пацієнтів з псевдокрипторхізмом. Водночас у обстежених осіб різних груп ЧУЯК та ЧПЯК вірогідно не змінювався (див. табл.2), як і час венозного відтоку у пацієнтів з псевдокрипторхізмом, що вказує на нормальний стан венозного відтоку при псев-

докрипторхізмі (див. табл.2).

Таким чином, у осіб з псевдокрипторхізмом спостерігається зменшення ЧШЯК, що свідчить про уповільнення кровотоку у великих і середніх судинах яєчок, яке може відігравати негативну роль у патогенезі псевдокрипторхізму.

Час венозного відтоку в обстежених пацієнтів був нормальним (див. табл.2).

Таким чином, результати досліджень радіонуклідної ангиографії яєчок у пацієнтів з гіпер- та гіпогонадотропним гіпогонадизмом і псевдокрипторхізмом доводять, що в них спостерігається сповільнення ЧШЯК, і це може зумовлюватись андрогенною недостатністю, а також відігравати суттєву роль у патогенезі псевдокрипторхізму, зокрема порушень копулятивної та генеративної функцій через сповільнення кровотоку у великих і середніх артеріях яєчок.

## Література

1. Устинкина Т.И. // Пробл. эндокринол. — 1999. — № 4. — С. 28–31.
2. Патогенез зипогонадизма // Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Мед. информ. агентство, 2004. — С. 191–203.
3. Van der Ground. // Hum. Reproduc. Update. — 1995. — Vol. 1, № 3. — P. 276–283.
4. Аллан П.Л., Даббінська П.А., Поздняк М.А. та ін. // Клінічна доплерівська ультрасонографія — Л.: Мед. світу, 2004. — С. 209–236.
5. Луцицький Є.В., Кобяков С.К., Славнов В.М. та ін. Радіонуклідні методи дослідження в андрологічній практиці // Збірн. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л. Шупика. — К., 2002. — С. 319–324.

С.С. Makeєв, Л.В. Бондар

Інститут нейрохірургії

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

Науково-практичний центр ендovasкулярної  
нейрорентгенохірургії АМН України (Київ)

**Роль однофотонної емісійної  
комп'ютерної томографії у визначенні  
перфузійного резерву постішемичного  
головного мозку**

**The role of single-photon emission  
tomography in determining perfusion  
reserve of post-ischemic brain**

Гемодинамічний резерв головного мозку (ГМ) є важливою характеристикою стану церебрального кровотоку, що може змінюватись із посиленням колатерального кровообігу [1]. У 50 % пацієнтів після ішемічних уражень ГМ з часом виявляються спонтанні зміни гемодинамічного резерву [2].

Однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ) дозволяє визначати перфузійний резерв та на цій основі уможливує прогнозування результатів подальшого лікування. Вазодилатація є основним механізмом підтримання достатнього кровотоку мозку при зниженні перфузійного тиску в разі стенозу сонних артерій [2], а відсутність його реального збільшення у відповідь на введення судинорозширювальних препаратів обумовлена вже існуючим компенсаторним розширенням судин і вичерпаністю перфузійного резерву. Тобто відсутність ефекту розширення судини на дію таких препаратів свідчить про їх максимальну дилатацію [3].

Як фармацевтичне навантаження найчастіше використовують інгібітор карбоангідрази діамокс (ацетазоламід, діакарб) [4]. Достеменно механізми його судинорозширювальної дії ще не вивчені. Найбільш вірогідно, що це ефект метаболічного ацидозу. Максимальна дія настає через 20–30 хвилин після внутрішньої ін'єкції 1000 мг препарату. Протипоказаннями до його використання є ниркова та печінкова недостатність, гіпокаліємія, алергічні реакції на сульфаніламіди. До інших негативних феноменів внутрішнього введення відносять запаморочення, нудоту, оніміння слизової оболонки ротової порожнини. Діамокс

широко застосовують для оцінки вазомоторної реактивності судин мозку, але прямої вазотропної дії він не має. Тому деякі дослідники наголошують на тому, що діамокс-тест виявляє лише  $\text{CO}_2$ -реактивність судин [5].

Нітрогліцерину властива швидка міотропна та спазмолітична дія, оскільки він безпосередньо розслаблює м'язи судин. Зафіксовано його центральний вплив на симпатичний тонус судин. Дія його поширюється на коронарні, церебральні та перитонеальні судини. Серед переваг використання цього фармпрепарату відзначають пероральний шлях введення, швидкий ефект і відсутність ускладнень при використанні терапевтичних доз [6].

Dahl A. вперше використав нітрогліцерин у клінічній практиці для проведення навантажувального тесту з метою оцінки стану регіонарного мозкового кровотоку [7]. Ним був доведений вплив даного препарату на інтракраніальні судини, переважно на стовбур середньої мозкової артерії. При цьому показники церебрального кровотоку у здорових добровольців залишалися незмінними.

Метою нашої роботи стала оцінка стану перфузійного резерву у хворих з ішемічними ураженнями судин каротидного басейну за даними ОФЕКТ з перфузійними радіофармпрепаратами та вироблення рекомендацій щодо застосування спазмолітиків у таких пацієнтів.

За допомогою ОФЕКТ обстежено 31 хворого з порушеннями кровообігу ішемічного характеру, зумовленими оклюзійно-стенотичними ураженнями магістральних судин каротидного басейну ГМ. Серед загальної кількості хворих було 12 жінок та 19 чоловіків 9–75 років (середній вік  $57,0 \pm 1,5$  року).

Дослідження проводили на однофотонному емісійному томографі Е.Сам (Siemens) із застосуванням етиленцистеїнатдимеру, міченого  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ЕЦД). Радіофармпрепарат активністю  $555 \text{ MBк}$  вводили кожному хворому інтравенно. Через 5 хвилин проводили ОФЕКТ. Обстеження включало збір 64 проєкцій при матриці збору  $64 \times 64$ . Реконструкцію зрізів проводили в аксіальній, фронтальній та сагітальній проєкціях із застосуванням фільтру Low-Pass Cosine.

Повторні дослідження проводились через 2–3 доби після попереднього, при цьому РФП вводили через 3–4 хвилини після сублінгвального вживання хворим  $0,0005 \text{ г}$  нітрогліцерину.

З метою виявлення ділянок зниження мозкової перфузії візуально оцінювали кожну окрему емісійну томограму в усіх пацієнтів. Крім цього, застосований розрахунок коефіцієнта асиметрії (КА), напівкількісного показника, який виражає співвідношення радіоактивності зони інтересу (в наших дослідженнях зони порушеного кровопостачання) до контралатеральної ділянки ГМ. У разі відсутності візуальних ознак порушеного кровопостачання розрахунок КА проводили у всьому каротидному басейні ураженої півкулі ГМ.

Візуальна оцінка одержаних емісійних томограм дозволила у 22 пацієнтів виявити локальне, різного ступеня вираженості, зниження перфузії головного мозку. У 9 пацієнтів такі зміни не виявлялися, що свідчило про тимчасовий характер порушення кровообігу у цих осіб у минулому.

У переважній кількості обстежених (28 хворих) спостерігався кросцеребелярний діашиз (КЦД, феномен Монакова). Явище КЦД обумовлене депресією метаболізму в інтактних ділянках ГМ, розташованих на відстані від осередку ішемії, функціонально пов'язаних з ураженою зоною. Вони характеризуються пропорційним зниженням мозкового кровотоку, утилізації кисню та глюкози [6]. Чинником такого феномену також вважають пригнічення інтегральної синаптичної активності [8].

У 14 хворих емісійно-томографічно виявлено значне зниження радіоактивності у зонах ішемії. Це зниження відзначалось як візуально, так і при розрахунку кількісних показників, при цьому рівень КА коливався в межах 0,31–0,83 (норма > 0,84).

У 9 осіб виявлено кількісно невиразне зниження радіоактивності, яке за значенням КА (0,84–0,93) можна було трактувати як варіант фізіологічної норми. Однак у всіх хворих з таким типом порушень візуально спостерігалася міжпівкульна асиметрія розподілу радіоактивності, як правило, у вигляді поширених зон неінтенсивного зниження перфузії без чітких контурів.

Ще у 8 хворих, за даними ОФЕКТ, порушення мозкової перфузії не спостерігались, що свідчило про наявність у них лише тимчасових порушень кровотоку. Візуально кровопостачання великих півкуль ГМ було симетричним.

За 2–3 доби у всіх хворих була проведена повторна  $^{99m}\text{Tc}$ -ЕЦД ОФЕКТ із навантажувальним тестом з використанням нітрогліцерину. Зміни показників перфузії менше, ніж на 5 % після введення судинних дилататорів, свідчать про вичерпаність перфузійного резерву [3]. Тому саме цей критерій був прийнятий нами граничним для оцінки змін перфузії. Якщо ж підвищення перевищувало 5 %-овий поріг — такі дані оцінювались як позитивні, тобто, у цих пацієнтів перфузійний резерв визначався як збережений.

У 7 хворих після навантажувального тесту зареєстроване помітне зростання перфузії ГМ у зонах ураження (КА від 0,6 до 0,9), що свідчило про достатній перфузійний резерв. Це, на нашу думку, є важливим позитивним фактором для подальшого лікування таких хворих, в першу чергу хірургічного (каротидна ендартеректомія, стентування) з наступним комплексом відновного лікування та широким застосуванням вазодилататорів.

У 15 осіб після застосування нітрогліцерину наростання радіоактивності у півкулях, за даними ОФЕКТ, не відмічалось або ж воно було незначним (не більше 5 %), що свідчило про відсутність перфузійного резерву в ділянках ураження у цих пацієнтів. У 2 спостережуваних цієї групи КА в ураженій зоні до навантаження був виразно низький (0,65 та 0,31).

Після проведення тесту з нітрогліцериним він залишився практично незмінним — 0,65 та 0,32 відповідно. Застосування вазодилататорів у таких пацієнтів не має сенсу, оскільки їх вплив на мозковий кровотік мінімальний або взагалі відсутній і, найімовірніше, значний регрес неврологічного дефекту у цій групі хворих сумнівний. Натомість, за таких умов застосування дезоблітеруючого хірургічного лікування може бути більш значущим для профілактики повторних церебральних інфарктів.

У 9 хворих після застосування фармвантажених спостерігалось помітне зниження радіоактивності у зонах інтересу, обумовлене парадоксальним зниженням кровотоку. Застосування вазодилататорів у таких випадках посилює ішемізацію мозкової тканини в ураженій ділянці за рахунок синдрому обкрадання. Тому використання спазмолітиків та вазодилататорів їм не показано. У комплексі лікувальних заходів таких хворих, насамперед, слід використовувати медпрепарати, дія яких спрямована на поліпшення реологічних властивостей крові та посилення тканинного метаболізму.

Застосування  $^{99m}\text{Tc}$ -ЕЦД ОФЕКТ із фармвантаженням терапевтичними дозами нітрогліцерину є високоінформативним при виявленні перфузійного резерву у хворих з ішемічними ураженнями ГМ. Цей метод доцільно використовувати як маркер щодо застосування спазмолітиків та вазодилататорів у випадку церебрального інфаркту:

у хворих зі збереженим перфузійним резервом використання вазодилататорів об'єктивно поліпшує кровоспостачання зон ішемії;

в осіб без перфузійного резерву використання таких препаратів є недоцільним;

у пацієнтів з парадоксальним зниженням кровотоку після навантажувального тесту призначення вазодилататорів протипоказане, а подальше медикаментозне лікування належить спрямовувати на поліпшення властивостей крові та посилення тканинного метаболізму.

## Література

1. Coyle P., Panzenbeck M.J. // *Stroke*. — 1990. — Vol. 21. — P. 316–321.
2. Kleinschmidt A., Steinmetz H., Sitzer M. et al. // *Ibid.* — 1995. — Vol. 26. — P. 106–110.
3. Усов В.Ю., Плотников М.П., Шипулин В.М. // *Мед. радиол. и радиац. безопасн.* — 1997. — № 3. — С. 35–43.
4. Gur A.Y., Bornstein N.M. // *Eur. J. Neurol.* — 2003. — № 10. — P. 75–78.
5. Бернштейн Н.М., Гур А.И. // *Инсульт. Журн. неврол. псих. им. С.С. Корсакова.* — 2003. — Вып. 9. — С. 27–29.
6. Власенко А.Г., Барон Ж.-К., Дерлон Ж.-М. // *Неврол. журн.* — 1998. — № 5. — С. 45–50.
7. Dahl A., Russell D., Nyberg-Hansen R. et al. // *Stroke*. — 1989. — Vol. 20. — P. 1733–1756.
8. Верещагин Н.В., Борисенко В.В., Власенко А.Г. *Мозговое кровообращение. Современные методы исследования в клинической неврологии.* — *Интер-Весы*, 1993. — 208 с.

О.Л. Маньковська, В.Ю. Кундін

Національний медичний університет  
і.м. О.О. Богомольця (Київ)

## Радіонуклідна візуалізація та оцінка життєдіяльності аутогрантанта щитоподібної залози

## Radionuclide visualization and thyroid autograft performance evaluation

В останнє десятиліття в Україні значно зросла частота захворювань щитоподібної залози (ЩЗ). Серед дорослого населення при пальпації ЩЗ вузлові утворення визначаються у 5 % [1], а при ультразвукових дослідженнях у 10–40 % обстежених [1–3]. Все це диктує необхідність визначення тактики ведення таких пацієнтів і більш широкого впровадження різних методів лікування. Відомо, що одним з основних серед них є хірургічний. Збільшується також кількість тироїдектомій та односторонніх гемітироїдектомій із субтотальною резекцією протилежної частки ЩЗ [4, 5]. Тобто у більшості випадків тканина ЩЗ не зберігається, що потребує постійного приймання пацієнтами медикаментозних препаратів. Однак при багатовузловому зобі значна частина залози складається зі здорових клітин, спроможних компенсувати нестачу гормонів. Для розв'язання цієї проблеми застосовують кріобіологічні технології, які дають можливість зберегти життєдіяльні клітини та мінімально пошкодити їх нативність [3]. Низькі температури дозволяють зберегти функціональні властивості такої біологічної системи: транспортувати йодид крізь мембрану клітин, синтезувати та йодувати білки, здійснювати протеоліз, секретувати трийодтиронін і тироксин. У кріоконсервованій ЩЗ забезпечується регуляція основних біохімічних процесів [4].

Праць, присвячених візуалізації та оцінці життєздатності трансплантата клітин ЩЗ після кріоконсервації радіонуклідним методом, у літературі на сьогодні немає. Тому метою даної роботи була оцінка життєздатності аутогрантанта ЩЗ у пацієнтів після операції з приводу багатовузлового зоба.

Обстежено 8 пацієнок віком 27–70 років протягом 6–18 місяців після операції з приводу багатовузлового зоба та після аутогрантації тироїдної тканини в ранньому післяопераційному періоді. Всі вони були прооперовані в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин у 2003–2004 рр. Після тироїдектомії або односторонньої гемітироїдектомії «викроювали» фрагменти візуально незміненої тироїдної тканини. Виділені фрагменти нарізали пластинками розміром 5 × 5 мм завтовшки до 2 мм. Після відповідної обробки пластинки заморожували при температурі –14 °С з використанням кріопротектора. Після одержання патогістологічного висновку (якщо жоден з вузлів не містив ракових клітин і тироїдна тканина не мала гістологічних ознак тироїдиту) того ж або наступного дня під місцевою анестезією

виконували аутогрантацію фрагментів тканини ЩЗ у прямий м'яз передньої черевної стінки [6].

Для визначення залишкової тироїдної тканини і візуалізації аутогрантата використовували радіофармацевтичний препарат (РФП)  $\text{Na}^{131}\text{I}$  польської фірми Polatom. Пацієнти приймали РФП перорально активністю 1МБк. Через 24 години їм проводили сцинтиграфічне дослідження ділянок ший і живота в місці розташування трансплантата. Обстеження виконували на сцинтиляційній гамма-камері РНО Gamma LFOV фірми Searle (Нідерланди) з використанням дивергентного та Пінхол-коліматора. Дослідження ложа ЩЗ і тироїдного трансплантата проводили в положенні пацієнтів лежачи на спині зі злегка закинутою головою. Ефективна доза опромінювання складала 3,7 мЗв і не перевищувала граничну для хворих даної категорії [7]. За 4 тижні до початку дослідження пацієнтам відміняли замісну терапію гормонами ЩЗ і радили дотримуватися дієти з низьким вмістом йоду. У всіх обстежених за день до сцинтиграфії визначали вміст вільного тироксину і тиротропного гормону у крові. При сцинтиграфії кукси ЩЗ і аутогрантата визначали наявність та обсяг, форму і розміри окремих частин залишкової функціонуючої тироїдної тканини. Вивчали відсоток включення РФП у аутогрантат, ступінь його візуалізації, обсяг аутогрантата.

Протягом перших 1–3 місяців після операції у всіх хворих проявлявся клінічний та лабораторний гіпотироз, який компенсували маленькими дозами L-тироксину. Такий стан підтверджувався різким підвищенням ТТГ до  $21,13 \pm 5,21$  мМОд/мл та зниженням рівня  $T_{4\text{вільн}}$  до  $3,21 \pm 1,76$  пмоль/л. Але через 3–5 місяців після операції у більшості хворих тяжкість гіпотирозу зменшувалася до легкого ступеня і пацієнти суб'єктивно відзначали поліпшення загального стану. При цьому рівень  $T_{4\text{вільн}}$  нормалізувався до  $12,84 \pm 2,36$  пмоль/л, але ТТГ залишався підвищеним —  $8,2 \pm 1,2$  мМОд/мл.

У всіх обстежених пацієнтів у ділянці ложа ЩЗ (післяопераційного рубця) мало місце накопичення РФП у вигляді осередку його інтенсивного накопичення з чіткими контурами та одного-двох або трьох невеликих осередків гіпофункціонуючої тканини. У 3 пацієнок (37,5 %) залишкова тканина ЩЗ була представлена правою часткою, розміри якої становили від 6 до 15 см<sup>2</sup>, а в 5 хворих (62,5 %) — лівою часткою та перешийком, розміри яких 9–17 см<sup>2</sup>.

У всіх пацієнтів аутогрантат розташовувався в місці трансплантації і активно накопичував РФП. З метою вірогіднішого визначення накопичення РФП, а саме в місці аутогрантації, застосовували мітку, накладену на післяопераційний рубець на передній черевній стінці. У всіх пацієнок мітка і місце нагромадження РФП збігалися. Площа сцинтиграфічного зображення трансплантата становила від 5 до 14 см<sup>2</sup>. Однак ступінь візуалізації аутогрантата був різним.

Таким чином, отримані дані дозволяють твердити, що у терміни 6–18 місяців після операції аутогрантат тканини ЩЗ візуалізується у всіх дослідже-

них при сцинтиграфії через 24 години після прийому  $\text{Na}^{131}\text{I}$ . Функціональна активність трансплантованої тканини ЩЗ у всіх хворих перебуває на задовільному рівні. Проведення сцинтиграфічного дослідження трансплантованої тканини ЩЗ дає можливість в ранньому післяопераційному періоді визначити ступінь ефективності аутотрансплантації. Отримані дані дозволяють дійти висновку, що після аутотрансплантації в пацієнта утворюється джерело ендогенної секреції повноцінних тироїдних гормонів, які можуть підтримувати адекватну регуляцію нейроендокринних функцій на певному фізіологічному рівні.

## Література

1. Кузнецов Н.С. *Оптимальный диагностический комплекс в выборе объема хирургического вмешательства при узловых зутироидных образованиях щитовидной железы // Лечение и профилактика зутироидной зоба.* — М., 1997. — С. 32–39.
2. Ross D.S. // *J. Nucl. Med.* — 1991. — Vol.32. — P. 2181–2192.
3. Wong C.K., Wheeler M.H. // *World J. Surg.* — 2000. — Vol. 24, № 8. — P. 934–941.
4. Lawrence W. Jr., Kaplan B. J. // *J. Surg. Oncol.* — 2002. — Vol. 80, № 3. — P. 157–170.
5. Mann B., Buhr H.J. // *Zentralbl.Chir.* — 1998. — Vol. 123, № 1. — P. 2–10.
6. Товкай О.А., Черенько С.М., Доготар В.Б. *Спосіб лікування післяопераційного гіпотирозу. Деклараційний патент на винахід N 70203A UA A61BA/00.*
7. *Рекомендовані граничні рівні індивідуальних ефективних доз опромінення пацієнтів при проведенні рентгено- та радіонуклідної діагностики.* — К., 1995. — 7 с.

Д.С. Мечев, О.І. Авраменко,  
М.В. Крушинський, Н.І. Полякова

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

Київська міська онкологічна лікарня

## Комплексна терапія хворих на рак щитоподібної залози з множинними метастазами в скелет

### Complex therapy for thyroid cancer with multiple metastases to the skeleton

Нині, напередодні 20-річчя Чорнобильської катастрофи, захворюваність населення України на рак щитоподібної залози (РЩЗ) привертає особливу увагу. Це пояснюється постійним ростом злоякісних пухлин цієї локалізації. Згідно з даними Українських національних канцер-реєстрів [1, 2], якщо у 1991 р. було зареєстровано 1389 нових випадків РЩЗ (2,7 на 100 тис. населення), то у 1997 р. — 1921 (3,8 на 100 тис.), а у 2002 р. — 2160 (4,2 на 100 тис.).

Кількість РЩЗ у дітей з 2000 р. знизилася, що обумовлюється природним переходом цієї групи ризику до іншої вікової категорії, проте, зберігається тенденція до омоложення цього патологічного стану, тобто розвитку захворювання в осіб молодого віку.

Питання діагностики і лікування РЩЗ, в залежності від різних гістологічних форм, добре вивчені як за кордоном, так і в нашій країні [3–5]. Незапереч-

ною є й основна схема лікування РЩЗ, що складається з хірургічного, променевого (радіоїодотерапія високодиференційованих форм раку — ~ 85% хворих і радіотерапія низькодиференційованих форм — ~ 10% хворих) та гормонального видів.

Нині одним із недостатньо вивчених і висвітлених у літературі питань є проблема лікування множинних метастазів у скелет, які зустрічаються у ~30% хворих на низькодиференційований рак і у 2–3% хворих на високодиференційований РЩЗ [6].

Пошуки адекватних і ефективних засобів лікування таких пацієнтів є дуже важливою проблемою, оскільки вони спрямовані на збільшення відносного показника 5-річного виживання, який складає в середньому по Україні 70%, а також поліпшення інших статистичних показників — смертність 0,9 (світовий стандарт — 0,5), летальність до року — 12,9% та ін. [2].

Проаналізовані результати лікування 767 хворих на фолікулярний та папілярний РЩЗ, які перебували на лікуванні (радіоїодотерапія) в Київській міській онкологічній лікарні (КМОЛ) за останні 8 років. Наявність множинних метастазів у кістки встановлена у 16 хворих (2,1%): рентгенодіагностика і остеосцинтиграфія з  $^{131}\text{I}$  і  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатами (16 хворих), при необхідності уточнення діагнозу — МРТ (5 хворих). Починаючи з 2001 р. ми впроваджуємо розроблену авторами методику комплексної терапії лікування таких пацієнтів, яка включає 6 етапів терапевтичного втручання. За цією методикою проліковано 11 хворих. Усі хворі крім залишкової тканини ЩЗ мали метастази в лімфовузлі і скелет.

I етап. В умовах відділення відкритих ізотопів КМОЛ хворі отримували курс радіоїодотерапії. Лікувальна доза в даних випадках складає 6500–7000 МБк. При цьому за 15 хвилин до прийому  $^{131}\text{I}$  хворим інфузійно вводили 500 мг етіолу (аміфостину) з метою селективного захисту здорових тканин від цитостатичної дії йонізувального випромінювання.

Тривалість I етапу лікування — 2 тижні.

II етап лікування починається через 2 тижні після закінчення першого і включає гормонотерапію —  $\alpha$ -тироксин, щоденно, 100–250 мкг, під контролем радіоімунологічних досліджень ( $\text{T}_3$ ,  $\text{T}_4$ , ТТГ, тироглобулін). Крім цього, на другому етапі лікування хворі отримували препарат з групи бісфосфонатів — бонефос, згідно зі схемою:

5 днів — по 5,0 мл в 400,0 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, внутрішньо, крапельно;

25 днів — по 800 мг, 2 рази на день (таблетки чи капсули).

Проводиться 3 таких цикли прийому бонефосу по 30 днів кожний.

Тривалість II етапу лікування становить 3 місяці.

III етап лікування — курс радіонуклідної терапії з РФП  $^{32}\text{P}$  у сумарній дозі 400–450 МБк. Лікувальну дозу вводять хворим орально по 200–225 МБк з інтервалом між введенням 7 днів. За 15 хвилин до введення кожної фракції  $^{32}\text{P}$  хворі отримують внутрішньо 500 мг етіолу. Тривалість III етапу 3 тижні (курс гормонотерапії продовжується).

IV етап лікування починається через 2 тижні після закінчення третього і включає інфузійне введення бісфосфонату — аредія в 200 мг ізотонічного розчину натрію хлориду на фоні гормонотерапії.

Разова доза аредії 90 мг, 1 раз на 2 тижні, кількість введень — 6.

Присутність вираженого больового синдрому в кістках є показанням для курсу дистанційної променевої терапії на ділянку *locus minoris resistentia* на стандартних схемах в умовах денного стаціонару.

V етап — це курс радіонуклідної терапії з використанням РФП «Метастрон» чи стронцію хлориду, мічених  $^{89}\text{Sr}$ . Введення внутрівнє, разове, 150 МБк. За 15 хвилин до прийому лікувальної дози  $^{89}\text{Sr}$  хворі отримували 500 мг етіолу, інфузійно, внутрівнє.

Тривалість V етапу складає 2 тижні.

VI етап починається через 2 тижні після закінчення п'ятого. Він включає внутрівнє інфузійне введення ще одного представника групи бісфосфонатів — зомети в 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Разова доза зомети — 40 мг, кратність введення — 1 раз на місяць, кількість введень — 3.

V і VI етапи також проводяться на фоні прийому  $\alpha$ -тироксину в дозі 100–200 мкг. Тривалість VI етапу 3 місяці.

Таким чином, загальна тривалість запропонованої нами схеми комплексної терапії хворих на РЦЗ з множинними метастазами в скелет складала 12 місяців.

Ефективність проведеного лікування визначалась у динаміці через тиждень після закінчення II, IV і VI етапів лікування. Якісна характеристика стану хворих наводилася за допомогою шкали Карновського і бальної оцінки ступеня болю. Кількісна характеристика — за допомогою РІА гормонів ЦЗ та остеосцинтиграфії з  $^{131}\text{I}$  і  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатами (візуалізація від 2 до 5 метастатичних осередків). Усім хворим проводилася рентгенографія, а 5 хворим з метою уточнення діагнозу — МРТ.

З 11 хворих, пролікованих за вищенаведеною схемою, у 7 гістологічно був констатований папілярний, 3 — фолікулярний та 1 — медулярний рак.

У всіх хворих був отриманий позитивний результат: практично в кожного вдалося різко зменшити больовий синдром у кістках, а якість життя згідно зі шкалою Карновського оцінювалася в 70–80 балів.

На час написання цієї роботи (травень 2005 р.) під нашим наглядом перебувають 10 з 11 хворих: 1 хвора з 2001 р., 2 — з 2002 р., 6 — з 2003 р. і 1 — з 2004 р. Одна 74-річна хвора (2002 р.) померла від супутнього захворювання — гострого порушення кровообігу мозку.

Дана праця є продовженням серії робіт, розпочатих кафедрою на базі радіологічного відділення КМОЛ в 2000 р. і присвячених проблемам фармакологічного супроводу хемопроменевої і радіонуклідної терапії [7, 8].

Як відомо, в онкології є 3 основних поняття підходу до лікування онкологічних хворих: поєднана терапія, комбінована терапія і комплексна терапія.

Ми назвали нашу працю комплексною терапією, оскільки наводяться результати лікування двома радіонуклідами ( $^{32}\text{P}$  і  $^{89}\text{Sr}$ ), а також дистанційною променевою терапією, гормонотерапією і медикаментозними засобами (етіол, бонифос, аредія, зомета). Радіологічні методи верифікації стану здоров'я хворих і якості їх життя (РІА, тиросцинтиграфія, остеосцинтиграфія, рентгенографія, МРТ) є основними і домінуючими методами моніторингу лікування цих пацієнтів.

Автори сподіваються на широку зацікавлену дискусію з приводу проблем праці та поширення свого першого в Україні досвіду комплексного лікування множинних метастазів у кістки РЦЗ в радіологічних відділеннях країни.

## Література

1. Розповсюдженість злоякісних новоутворень в популяції України в 1991–1996 рр. (епідеміологічні та організаційні аспекти проблеми). Національний канцер-реєстр України. — К., 1997.
2. Бюлетень Національного канцер-реєстру України. — К., 2002.
3. Афанасьева Н.І. Лікування диференційованого раку щитоподібної залози. — УРЖ. — 2004. — Т. XII, вип. 4. — С. 459–464.
4. Демидчик Е.П., Цыб А.Ф., Лушников Е.Ф. Рак щитоподібної залози у дітей. — М.: Медицина, 1996. — 201 с.
5. Матящук С., Энштейн О.В. — Ліки України. — № 1–3. — С. 31–35.
6. Khalkhali J., Jean C., Goldsmith S. Nuclear oncology diagnosis and therapy. — Lippincott Williams and Wilkins, 2001. — 588 p.
7. Мечев Д.С., Івчук В.П. — Промен. діагност., промен. терапія. — 2000. — № 1. — С. 56–58.
8. Мечев Д.С., Фірсова М.М., Полякова Н.І., Крушинський М.В. Моніторинг лікування високодиференційованих форм раку щитоподібної залози. — УРЖ. — 2004. — Т. XII, вип. 3. — С. 319–322.

С.Ю. Савицький, Н.П. Строганова

Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска  
АМН України (Київ)

## Діагностична інформативність радіонуклідної вентрикулографії в оцінці регіонарної скоротливої функції міокарда у хворих з ішемічною хворобою серця

### Diagnostic informativity of radionuclide ventriculography in evaluation of regional myocardial contractile function in coronary artery disease

Нерівномірність порушення кровопостачання міокарда у хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС) пов'язана з відмінностями в локалізації, ступені та протяжності атеросклеротичного ураження вінцевих судин, зумовлює гетерогенність дисфункції міокарда, виникнення асинергії скорочення стінки лівого шлуночка (ЛШ) з наявністю зон гіпо- та гіперкінезу і навіть акінетичних ділянок ЛШ [1–4]. Ці обставини привертають увагу дослідників до можливості висвітлення зазначене порушень функції міокарда, їх локалізації, розмірів та кількісної оцінки.

Загальноновизнаним методом на рівні «золотого стандарту» в оцінці регіонарної скоротливої функції міокарда ЛШ є радіонуклідна вентрикулографія (РНВГ), яка забезпечує визначення регіонарних фракцій викиду (РФВ) при розподіленні ділянки інтересу ЛШ на 3,6 та більше сегментів, побудова для кожного з них кривої активності — час. За величиною РФВ визначають: нормокінетичні зони, величина РФВ яких лежить у межах коливань даного показника в стані спокою у здорових осіб; гіпокінетичні зони, що характеризуються зниженням РФВ нижче дискримінаційної величини для даного регіону; гіперкінетичні зони, величина РФВ яких перевищує верхню межу індивідуальних коливань показника в нормі у спокійному стані [5–7].

Через значні коливання індивідуальних величин РФВ зараз відсутні чіткі загальноновизнані дискримінаційні показники для кожного регіону ЛШ, а оцінка регіонарних порушень скоротливої функції міокарда за величиною РФВ часто є досить суб'єктивною.

Метою роботи було об'єктивізувати оцінку регіонарних порушень скоротливої функції міокарда ЛШ за даними РНВГ у хворих на ІХС.

У дослідження включено 107 хворих (чоловіків) з ІХС, в анамнезі яких був документований інфаркт міокарда (ІМ) давністю 3–6 місяців від початку захворювання. Середній вік обстежених становив  $57 \pm 6$  років. Хворих розподілено на 2 групи залежно від локалізації процесу: 53 хворих із передньо-перегородково-верхівковою локалізацією ІМ склали 1-шу, а 54 із задньо-боковим ІМ — 2-гу групу.

Всім обстеженим проведено рівновагову кардіосинхронізовану РНВГ з  $^{99m}\text{Tc}$ -пірфотехом (індикаторна доза 370–400 МБк), яку здійснювали на гаммакамері LFOV-IV (Nuclear Chicago, США), сполученій з системою автоматизованого збирання та обробки сцинтиляційних даних. Визначали такі показники кардіодинаміки: фракцію викиду (ФВ), кінцево-діастолічний (КДО), кінцево-систолічний (КСО), ударний (УО) об'єми, максимальну швидкість вигнання (ШВ max) та час її досягнення (Т-ШВ max). Оцінювали сегментарну скоротливу функцію ЛШ, для чого ділянку ЛШ розподіляли на 6 сегментів (два передньо-перегородкових, два верхівкових, два задньо-бокових). У кожному сегменті визначали РФВ.

Статистичну обробку даних проведено за допомогою t-критерію Стьюдента та альтернативного варіювання.

У хворих, які перенесли ІМ, зафіксовано зміни основних показників кардіодинаміки: зменшення ФВ, збільшення КДО та КСО, зниження ШВ max та подовження Т—ШВ max, що свідчить про значне порушення насосної функції ЛШ. Слід зазначити відповідність цих даних одержаним нами раніше [8, 9] та результатам інших авторів [10–13]. Залежно від ступеня порушення насосної функції ЛШ (за інтегральним показником ФВ) та ступеня дилатації ЛШ (за величиною КДО) хворі в кожній групі були

розподілені на підгрупи: особи із збереженою насосною функцією ЛШ (помірне зменшення ФВ, рівної або більшої 45 % та помірне збільшення КДО, менше 150 мл) склали 1а та 2а підгрупи, а хворі зі зниженою насосною функцією ЛШ (значне зниження ФВ — менше 44 % та істотне збільшення КДО — понад 160 мл) увійшли до 1б та 2б підгруп. Частота виражених змін насосної функції ЛШ виявилася однаковою в обох групах хворих — у 30 (56,9 %) пацієнтів 1-ї та у 30 (55,5 %) — 2-ї групи.

Для об'єктивізації оцінки регіонарної скоротливої функції міокарда використовували нормалізацію абсолютних величин РФВ згідно із належною для кожного сегмента. При величині відносного показника регіонарної скоротливості міокарда (ПРСМ), рівного або меншого 0,75, діагностували гіпокінетичні сегменти; при величині цього показника в межах 0,76–1,00 вважали сегменти нормокінетичними, а коли показник перевищував 1,0 — стан регіонарної скоротливості оцінювали як гіперкінез.

Аналіз змін регіонарної скоротливості міокарда у хворих, які перенесли ІМ, було проведено з урахуванням їх характеру та відстані як у зоні ІМ, так і в умовно непошкодженій зоні. Ці дані представлені в таблиці.

Як з неї видно, гіпокінетичні сегменти знайдено в усіх хворих. Частота перебування гіпокінетичних сегментів у зоні ураження при збереженій насосній функції ЛШ (підгрупи 1а та 2а) є статистично менш вірогідною у хворих із задньо-боковою локалізацією ІМ (2 гр), ніж із передньо-перегородково-верхівковою локалізацією ІМ (1 гр), що свідчить про більшу поширеність порушень скоротливої функції міокарда в 1-й групі. У хворих зі зниженою ФВ у стані спокою частота виявлення гіпокінетичних ділянок у зоні ураження перевищувала таку в осіб відповідної підгрупи зі збереженою насосною функцією та виявилася практично однаковою у пацієнтів 1б та 2б підгруп.

Певний інтерес викликає не тільки поширеність гіпокінетичних сегментів у зоні ІМ, але й ступінь зниження скоротливої функції міокарда. Так, у хворих з нормальною ФВ у стані спокою в 2-й групі ПРСМ для гіпокінетичних сегментів становив  $0,56 \pm 0,20$ , тоді як у 1-й групі  $0,44 \pm 0,04$  ( $p < 0,05$ ). Відносний ПРСМ для гіпокінетичних сегментів у хворих із зниженою ФВ у стані спокою складав  $0,39 \pm 0,02$  та  $0,51 \pm 0,02$  ( $p < 0,05$ ) у підгрупах 1б та 2б відповідно, тобто спостерігалось подальше зниження регіонарної скоротливості в обох підгрупах та зберігалась більша вираженість змін у хворих з передньою локалізацією ІМ.

Частота виявлення нормокінетичних сегментів у зоні ураження у хворих підгрупи 2а перевищувала таку у хворих підгрупи 1а. Кількість нормокінетичних сегментів у зоні ураження у осіб із зниженою насосною функцією ЛШ вірогідно зменшувалась і була однаковою в підгрупах 1б та 2б. Для нормокінетичних сегментів у обстежених із збереженою насосною функцією ЛШ ПРСМ складав  $0,83 \pm 0,03$

Група	Підгрупа	Виявлення, %, у зоні					
		ураження			умовно інтактній		
		Гіпокінетичні	Нормокінетичні	Гіперкінетичні	Гіпокінетичні	Нормокінетичні	Гіперкінетичні
1	а	46,0 ± 4,0	26,7 ± 4,5	27,3 ± 4,6	27,1 ± 3,1	41,2 ± 4,7	81,7 ± 4,3
	б	75,5 ± 3,8°	15,6 ± 2,9°	8,9 ± 2,5°	49,8 ± 4,1	33,7 ± 4,1	16,5 ± 2,2°
2	а	30,4 ± 3,2°	41,2 ± 3,4°	27,4 ± 1,9	17,1 ± 3,0°	34,3 ± 5,6	43,6 ± 3,6°
	б	70,0 ± 4,3*	15,0 ± 3,5*	14,2 ± 1,9*	36,1 ± 4,1*	41,7 ± 4,6*	22,2 ± 2,0*

Примітка. ° — вірогідно порівняно з підгрупою 1а, \* — з підгрупою 2а.

та  $0,87 \pm 0,01$  ( $p > 0,1$ ); у підгрупах 1б та 2б (знижена насосна функція ЛШ) індекс ПРСМ був дещо нижчим в підгрупі 1б порівняно з таким у підгрупі 1а, а також у підгрупі 2б:  $0,78 \pm 0,01$  у підгрупі 1б та  $0,83 \pm 0,01$  у підгрупі 2б.

Дані про частоту виявлення гіперкінетичних сегментів у хворих обох груп зі збереженою ФВ аналогічні, одержаними щодо нормокінетичних сегментів. Спостерігається також зменшення частоти виявлення гіперкінетичних сегментів у обстежених зі зниженою ФВ. Величина ПРСМ у гіперкінетичних сегментах для всіх підгруп склала  $1,23 \pm 0,03$ .

У хворих з ІМ гіпокінетичні сегменти в умовно неушкодженій зоні виявляли значно рідше, ніж у зоні ураження, особливо в групі хворих із зниженою ФВ. Відзначена тенденція до дещо частішого існування гіпокінетичних сегментів у 1-й групі хворих. При цьому величина ПРСМ в умовно інтактній зоні невірогідно вища порівняно із зоною ураження. Різниця у величинах ПРСМ гіпокінетичних сегментів між 1-ю та 2-ю групами обстеження на встановлено:  $0,56 \pm 0,04$  і  $0,65 \pm 0,05$  відповідно.

Якщо у хворих із ІМ та відносно збереженою ФВ кількість нормокінетичних сегментів у зоні ураження та в умовно інтактній була однаковою, то у пацієнтів з зниженою ФВ значно перевищувала таку в зоні ураження. Аналогічні дані одержані і щодо частоти гіперкінетичних сегментів. Величина ПРСМ для нормо- та гіперкінетичних сегментів в умовно непошкодженій зоні коливалася в межах  $0,78-0,90$  та  $1,19-1,23$  відповідно.

Зіставлення ФВ, яка віддзеркалює насосну функцію ЛШ, та структури регіонарної скоротливості міокарда у хворих, які перенесли ІМ, дозволяє підійти до розуміння деяких механізмів, що забезпечують певний рівень гемодинамічної функції серця у даного контингенту пацієнтів.

Певний рівень насосної функції ЛШ у хворих із ІМ зумовлений співвідношенням кількості гіпокінетичних сегментів та вираженості зниження їх скоротливої функції, яка визначає ступінь функціональної недостатності міокарда, та кількістю нормо- і, особливо, гіперкінетичних сегментів, які є основним фактором компенсації.

Одержані нами дані вказують на те, що збільшення як кількості гіпокінетичних сегментів, так і ступеня зниження їх скоротливої активності сполучається з

менш вираженим компенсаторним значенням гіперкінетичних сегментів, неспроможних забезпечувати підтримання ФВ на достатньому рівні в обстежених у підгрупах 1б та 2б.

З'ясована різниця в структурі формування ФВ залежно від локалізації перенесеного ІМ визначається функціональними та анатомічними особливостями ЛШ. При передній локалізації ІМ уражаються ділянки, більш значущі для викиду крові з ЛШ (верхівка, передня стінка та міжшлуночкова перегородка — тракт викиду), що визначає більшу вираженість змін кардіодинаміки у цієї категорії хворих. Наявність зон гіперкінезу в умовно непошкодженій ділянці ЛШ (задні відділи — тракт припливу) менш ефективна внаслідок їх меншої функціональної важливості у формуванні ФВ.

При задній локалізації ІМ умовно інтактною зоною є передньо-верхівкова ділянка ЛШ, і наявність у ній зон гіперкінезу зумовлює, при інших рівних умовах, менший ступінь негативних змін кардіодинаміки.

Таким чином, компенсаторна роль гіперкінетичних сегментів ЛШ у хворих із задньою локалізацією ІМ проявляється чіткіше, ніж у пацієнтів із передньо-верхівковою локалізацією ураження ЛШ.

## Література

1. Лутай М.І., Пархоменко А.М., Шумаков В.О. *Гшемічна хвороба серця. Класифікація. Принципи профілактики і лікування.* — К.: Моріо, — 2002. — 48 с.
2. Коваленко В.М., Лутай М.І. *Серцево-судинні захворювання та лікування.* — К.: Четверта хвиля, 2003. — 78 с.
3. Крамер А.А., Эвентов А.З., Мальшев Ю.М. и др. // *Тер. архив.* — 1979. — № 5. — С.17–22.
4. Фуркало Н.К., Яновский Г.В., Следзевская И.К. *Клинико-инструментальная диагностика поражений сердца и венечных сосудов.* — К.: Здоровье, 1990. — 192 с.
5. Maddox D., Wynne J., Uren R. et al. // *Circulation.* — 1979. — Vol. 59. — P. 1001–1009.
6. Пагава З.Т., Мясников А.Л., Остроумов С.В. и др. // *Кардиол.* — 1983. — № 6. — С. 77–81.
7. Строганова Н.П., Ильях М.Г. // *Рентгенол. и радиол. (Болгария).* — 1993. — № 4. — С. 88–96.
8. Следзевская И.К., Строганова Н.П., Ильях М.Г. // *Мед. радиол.* — 1989. — № 3. — С. 38–43.
9. Следзевская И.К., Строганова Н.П., Ильях М.Г. // *Там же.* — 1991. — № 10. — С. 9–12.
10. Braunwald E., Zipes D.P., Libby P. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine.* — 6th edition. — Philadelphia-Lond... N.Y.: W.B. Sanders Company, — 2001. — Vol. 1. — 1086 p.
11. Пархоменко А.Н., Иркин И.О., Кушнин С.П. и др. // *Укр. кардиол. журн.* — 2004. — № 3 — С. 26–29.

12. Sabbach H.N., Goldstein S. // *Europ. Heart J.* — 1993. — Vol. 14. — P. 27–32.  
13. Nicolosi V.L. // *Cardiovasc. Risk.* — 1994. — Vol. 1. — P. 310–313.

Ю. П. Северин, О. І. Солодянникова,  
В. П. Іщенко

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

### **Функціональний стан органів-мішеней у хворих на гіпертонічну хворобу за даними радіонуклідного моніторингу**

### **The functional state of target organs in essential hypertension according to radionuclide monitoring**

Необхідність раннього виявлення і лікування гіпертонічної хвороби (ГХ) зумовлена формуванням у нелікованих хворих різноманітних органних порушень і розвитком пов'язаних з цим ускладнень. Загальноприйнятою є думка, що основною причиною високої захворюваності й смертності серед хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) є її роль як важливого патогенетичного фактора розвитку атеросклерозу, з одного боку, і системного ураження судин органів-мішеней: серця, мозку, нирок і периферичних судин, з іншого [1, 2]. Наявність органних порушень значно підвищує ризик серцево-судинних ускладнень аж до раптової серцевої смерті при різних рівнях артеріального тиску [3–5].

Гіпертензивні ускладнення включають енцефалопатію, гіпертрофію лівого шлуночка серця, серцеву недостатність, первинний нефросклероз і ниркову недостатність. За даними різних авторів, у структурі органних уражень у хворих з ГХ від 40 до 60 % складають порушення «гіпертензивного серця» [6, 7].

Участь нирок у патогенезі АГ, незалежно від походження, доведена багатьма дослідниками [8–10]. І якщо за допомогою інкреторної функції, а також регуляції водно-сольового гомеостазу, нирки безпосередньо беруть участь у формуванні рівня артеріального тиску, то ступінь порушень пресорно-депресорних систем нирок, екскреції води та електролітів значною мірою визначає тяжкість і темп прогресування АГ [6, 11, 12].

Разом з тим, роль серця й нирок у прогресуванні ГХ до кінця не вивчено. Відносно гіпертонічного серця вчені одностайні у тому, що АГ є пусковим механізмом розвитку атеросклеротичного ураження коронарних судин та гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), однак і сьогодні дуже багато дослідників вважають, що порушення функції нирок — суттєвий, але не головний фактор прогресування артеріальної гіпертензії при гіпертонічній хворобі [13, 14]. Неоднозначні дані про характер зв'язку системної та інтрааренальної гемодинаміки у хворих з різними стадіями та їх трансформацію у процесі прогресування захворювання. Для

розв'язання цих проблем необхідне використання сучасних, високоінформативних та відтворюваних методів дослідження для поєднаної оцінки функціонального стану серця та нирок при тривалому спостереженні [15]. Однак ми не знайшли у літературі праць, в яких би радіонуклідні методи використовувались для дослідження функціонального стану органів-мішеней у хворих на ГХ та порівняно із хворими з патологією серцево-судинної системи, але без АГ при тривалому спостереженні.

Виходячи з цього, а також враховуючи, що і сьогодні радіонуклідна семіотика прогресування органних порушень при ГХ вивчена недостатньо, за мету нашої роботи ми взяли: вивчити радіонуклідну семіотику ураження органів-мішеней у хворих на ГХ при тривалому спостереженні.

Об'єктом дослідження були 125 хворих, з них 100 — пацієнти з ГХ, які склали основну групу спостереження. За станом на 1991–1992 рр. у 58 з них була встановлена І стадія захворювання, у 42 — II. Крім того, в результаті ретроспективного аналізу сформовано групу з 25 хворих з міокардитичним кардіосклерозом, але без артеріальної гіпертензії. Ці пацієнти склали умовно-контрольну або групу порівняння. Хворим з ГХ та особам без АГ у 1991–1992 рр. на етапі встановлення та верифікації діагнозу проводили радіонуклідну вентрикулографію та динамічну реносцинтиграфію. Особам, які були під спостереженням у відділенні ГХ Інституту кардіології, у 2001–2002 рр. удруге проведено радіонуклідні дослідження серця та нирок. Аналогічні дослідження повторно проведено й пацієнтам, які склали групу умовного контролю.

Радіонуклідну вентрикулографію проводили за стандартною методикою у статичному режимі з кардіосинхронізацією. Як радіофармпрепарат використовували  $^{99m}\text{Tc}$ -пірофосфат у дозі 555 МБк. Визначали показники загальної та регіонарної скоротливості (в передньоперегородковій, верхівковій та задньобоківій зонах) ЛШ, його функціональні об'єми — кінцево-діастолічний, кінцево-систолічний та ударний (КДО, КСО, УО), параметри систолічної та діастолічної фаз серцевого скорочення — швидкості вигнання і наповнення (ШВм, ШНм), а також часові інтервали їх досягнення (Т-ШВм, Т-ШНм).

Динамічну реносцинтиграфію в одній групі хворих в перший раз і повторно проводили з  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА, в іншій — з  $^{131}\text{I}$ -гіпураном. Визначали: час максимального накопичення радіофармпрепарату ( $T_{\text{макс}}$ ), його напіввиведення для кожної з нирок ( $T_{1/2}$ ), ефективний нирковий плазмотік (ЕНП) — сумарний та окремих, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) — сумарну та окрему, ефективний нирковий кровотік (ЕНК).

Усі дослідження виконували на гамма-камері LFOV-IV, з'єднаний з кардіосинхронізатором для проведення радіонуклідної вентрикулографії, та персональним комп'ютером для запису досліджень і от-

римання результатів. Статистичну обробку даних проводили з використанням програми Excel. Результати представлені у вигляді середнього значення показника та його стандартного відхилення. Для порівняння середніх величин використовували t-критерій Стьюдента.

Встановлено, що у хворих із II ст. ГХ відзначалась однонаправлена тенденція до зниження загальної (ЗФВ) та регіонарних фракцій викиду (ППФВ, ВФВ, ЗБФВ) лівого шлуночка (табл.1). Однак оцінка зон з порушеною скоротливістю була можливою тільки при зіставленні індивідуальних величин.

Таблиця 1  
Загальна регіонарна скоротливість та об'єми ЛШ у хворих на ГХ

Показник	Хворі на ГХ, стадія	
	I (n = 58)	II (n = 42)
ЗФВ, %	57,5 ± 4,9	55,9 ± 2,4
ППФВ, %	47,8 ± 1,8	52,0 ± 1,4
ВФВ, %	74,0 ± 4,6	67,1 ± 4,1
ЗБФВ, %	52,4 ± 6,9	52,5 ± 5,9
КДО, см <sup>3</sup>	110,0 ± 10,3	131,0 ± 7,4*
КСО, см <sup>3</sup>	44,0 ± 4,1	59,0 ± 6,2*
УО, см <sup>3</sup>	71,3 ± 7,2	67,0 ± 6,1

Примітка. Тут і далі: \* — вірогідність різниці  $p < 0,05$ .

При цьому гіпокінетичні зони визначали навіть у хворих з нормальною загальною фракцією викиду. Статистично вірогідної різниці середніх величин регіонарних фракцій викиду встановити не вдалося. Суттєвіше змінювалися кінцево-діастолічний та кінцево-систолічний об'єми в напрямку їх збільшення. Однак приблизно однаковий приріст цих показників не привів до зниження ударного об'єму. В цій групі обстежених спостерігалось також статистично вірогідне зниження швидкостей вигнання та наповнення лівого шлуночка й подовження часових інтервалів їх досягнення (табл. 2).

Таблиця 2  
Параметри систолічної та діастолічної функцій у хворих з різними стадіями ГХ

Показник	Хворі на ГХ, стадія	
	I (n = 58)	II (n = 42)
Vcf, с <sup>-1</sup>	1,72 ± 0,08	1,002 ± 0,03*
ШВ <sub>м</sub> , с <sup>-1</sup>	5,9 ± 1,3*	4,42 ± 0,9*
Т-ШВ <sub>м</sub> , мс	160,0 ± 11,3	192,0 ± 14,2
ШН <sub>м</sub> , с <sup>-1</sup>	4,0 ± 0,6	2,6 ± 0,6*
Т-ШН <sub>м</sub> , мс	156,0 ± 11,2	189,0 ± 10,5*
Т <sub>вигн.</sub> , мс	325,0 ± 10,8	357,0 ± 16,2

Порівняльний аналіз показників уродинаміки та парціальних функцій нирок показав (табл. 3), що у хворих з II стадією ГХ спостерігалось симетричне збільшення часу досягнення максимуму та напіввиведення радіофармпрепарату. Також симетрично і статистично вірогідно зменшувались ефективний

нирковий плазмотік та швидкість клубочкової фільтрації.

Таблиця 3  
Показники уродинаміки та парціальних функцій нирок при різних стадіях ГХ

Показник	I ст. ГХ (n = 20), нирка		II ст. ГХ (n = 30), нирка	
	ліва	права	ліва	права
T макс., хв	3,4 ± 0,3	3,60 ± 0,2	6,1 ± 0,5*	6,0 ± 0,3*
T1/2, хв	10,8 ± 1,8	11,0 ± 1,6	15,4 ± 1,8*	16,2 ± 2,0*
ЕНПсум., мл/хв	626,1 ± 12,8		485,4 ± 16,2*	
ЕНПокр., мл/хв	341,9 ± 19,1	304,6 ± 21,4	247,2 ± 15,3*	239,4 ± 13,8*
ШКФСум., мл/хв	110,4 ± 7,1		74,7 ± 6,3*	
ШКФокр., мл/хв	49,8 ± 4,8	52,9 ± 4,1	37,5 ± 3,8	40,2 ± 4,6

За час спостереження в структурі первинно сформованої групи відбулися такі зміни: у 89 пацієнтів з ГХ траплялася трансформація стадії захворювання — з I на II ст. (62 чол.) і з II на III (27 чол.). На підставі даних літератури [2] такий перебіг визначають як помірно-прогресуючий. У 11 хворих спостерігався агресивний перебіг ГХ. У них за час спостереження констатовано ускладнення — інфаркт міокарда та мозковий інсульт.

У хворих з помірно-прогресуючим перебігом ГХ (табл. 4) через 10 років спостереження встановлено вірогідне зниження загальної фракції викиду ЛШ, з регіонарних фракцій суттєво знизилась передньоперегородкова та задньобочкова.

Таблиця 4  
Динаміка показників скоротливої функції міокарда у хворих з помірно-прогресуючим перебігом ГХ при тривалому спостереженні

Показник	Попередній	Через 10 років
ЗФВ, %	53,5 ± 4,1	38,5 ± 3,9*
ППФВ, %	43,0 ± 5,2	28,5 ± 4,3*
ВФВ, %	65,0 ± 4,5	63,5 ± 3,8
ЗБФВ, %	51,5 ± 2,6	40,5 ± 3,1*
КДО, см <sup>3</sup>	119,0 ± 17,1	141,7 ± 15,8*
КСО, см <sup>3</sup>	56,1 ± 8,1	88,4 ± 6,8*
УО, см <sup>3</sup>	63,4 ± 5,2	53,8 ± 6,1
ШВм, с <sup>-1</sup>	2,3 ± 0,5	1,9 ± 0,3*
Т-ШВм, мс	200,9 ± 16,5	140,3 ± 15,4*
ШНм, с <sup>-1</sup>	1,7 ± 0,6	1,3 ± 0,2
Т-ШНм, мс	234,0 ± 11,9	203,6 ± 13,2*
СНШСВ, с <sup>-1</sup>	1,9 ± 0,05	0,9 ± 0,01*

Фракція викиду верхівкової зони вірогідно не змінилась і це пов'язано з типом гіпертрофії у хворих на ГХ, коли найбільш масивний міокард верхівкової зони довго зберігає задовільну скоротливість. Вірогідно зріс кінцево-систолічний об'єм, що зумовило тенденцію до зниження ударного об'єму. Систолодіастолічні швидкісні параметри зменшились, а часові вірогідно подовжились у фазі діастолі.

У тих обстежених, у яких мав місце агресивний перебіг, спостерігалось значне погіршення всіх проаналізованих показників кардіодинаміки — зниження фракцій викиду трьох зон ЛШ, УО, максимальних ШВм та ШВн ЛШ.

Результати радіонуклідного моніторингу функції нирок показали (табл. 5), що у пацієнтів з помірно-прогресуючим перебігом ГХ динаміка 10-річного спостереження характеризується однонаправленістю змін: часу максимального досягнення накопичення та напіввиведення радіофармпрепарату, швидкості клубочкової фільтрації.

Таблиця 5

Показники уродинаміки у хворих з помірно-прогресуючим перебігом ГХ при тривалому спостереженні

Показник	Попередній	Через 10 років
Тмакс. прав. нирки, хв	4,5 ± 1,1	5,2 ± 1,4
Тмакс. лів. нирки, хв	4,2 ± 1,3	4,9 ± 1,0
Т1/2 прав. нирки, хв	12,4 ± 3,2	18,6 ± 4,4*
Т1/2 лів. нирки, хв	12,6 ± 4,0	18,7 ± 5,0*
ЕНПсум., мл/хв	586,7 ± 20,3	533,9 ± 18,9*
ЕНКсум., мл/хв	951,7 ± 22,8	753,9 ± 29,1*
ШКФСум., мл/хв	130,0 ± 8,2	103,9 ± 6,7*

У хворих з агресивним перебігом відзначалися істотно більші прирости показників часу максимального накопичення та напіввиведення радіофармпрепарату, спостерігалось також більш виражене зниження швидкості клубочкової фільтрації.

З метою уточнення ступеня порушень функції серця та нирок у хворих з агресивним перебігом, ми викремили з них групу обстежених з судинними кризами в анамнезі. Однак вірогідної різниці у величинах показників кардіодинаміки та внутрішньорічкової гемодинаміки не встановили. За середніми значеннями і направленістю змін вони в основному відповідали таким у групі з агресивним перебігом ГХ. Серед 7 пацієнтів, у яких за час спостереження ГХ ускладнилася інфарктом міокарда, в 3 він виник на фоні помірно-прогресуючого перебігу, у 4 — агресивного, з судинними кризами. Функціональний стан міокарда ЛШ і показники внутрішньорічкової гемодинаміки у цих пацієнтів оцінювали на підставі індивідуального аналізу кожного конкретного випадку. Однак слід відзначити, що у цих хворих виявлено деякі загальні особливості незалежно від характеру перебігу захворювання: нижчу вихідну загальну фракцію викиду лівого шлуночка (< 50 %), вищі значення кінцево-сistolічного об'єму, зниження ударного викиду. Параметри внутрішньорічкової гемодинаміки істотно не відрізнялися від середніх значень у групі хворих з агресивним перебігом.

Ми спробували також простежити характер взаємозв'язку між системною та інтрааренальною гемодинамікою у хворих з різними стадіями ГХ, проаналізувавши зміни основних функціональних параметрів серця та нирок залежно від початкової загальної

фракції викиду ЛШ. Як дискримінаційний було використано прийнятий у ядерній кардіології рівень загальної фракції викиду — 50 %. Порівняльний аналіз показав, що в обстежених з початково вищою загальною фракцією викиду, незалежно від стадії захворювання, мав місце менший приріст кінцево-діастолічного та кінцево-сistolічного об'ємів, меншою мірою погіршилися діастолічні характеристики, нижчим був показник, що характеризував напіввиведення радіофармпрепарату з нирок.

Аналіз результатів дослідження функціонального стану міокарда та внутрішньорічкової гемодинаміки у обстежених без артеріальної гіпертензії (табл. 6) виявив у цієї категорії пацієнтів ознаки порушення скоротливої функції лівого шлуночка. Це проявилось однонаправленим зниженням загальної та регіонарних фракцій викиду, збільшенням об'ємів ЛШ, зниженням ШВм та ШВн.

Основна відмінність у динаміці параметрів скоротливої функції ЛШ полягає у вираженості й направленості змін регіонарних фракцій — при ГХ переважно концентричний тип гіпертрофії протягом тривалого часу забезпечує достатню регіонарну скоротливість, тоді як гетерогенність ураження міокарда при міокардитичному кардіосклерозі за клаптевим типом веде до більш раннього та вираженого ураження окремих зон міокарда ЛШ.

Порівнюючи показники уродинаміки та внутрішньорічкової гемодинаміки у пацієнтів без артеріальної гіпертензії (табл. 7), ми не знайшли істотних змін за час спостереження, бо тенденція до збільшення часових уродинамічних характеристик і зниження об'єму плазми- і кровотоку не підтвердилася статистично вірогідною різницею.

Отже, комплекс радіонуклідних методів дослідження, який включає радіонуклідну вентрикулографію та динамічну реносцинтиграфію, дозволяє об'єктивно оцінити функціональний стан серця і нирок, як органів-мішеней при тривалому спостереженні за хво-

Таблиця 6

Функціональний стан міокарда у хворих умовно-контрольної групи (пацієнти без АГ)

Показник	Попередній	Через 10 років
ЗФВ, %	55,3 ± 3,9	45,6 ± 3,1*
ППФВ, %	60,1 ± 4,0	52,8 ± 3,6*
ВФВ, %	65,0 ± 2,1	55,4 ± 1,8*
ЗБФВ, %	42,8 ± 3,3	34,0 ± 2,8*
КДО, см <sup>3</sup>	120,3 ± 12,2	135,4 ± 9,0
КСО, см <sup>3</sup>	55,2 ± 5,0	85,6 ± 4,7*
УО, см <sup>3</sup>	55,9 ± 5,2	47,5 ± 4,9*
ШВм, с <sup>-1</sup>	4,1 ± 0,8	2,5 ± 0,5*
Т-ШВм, мс	168,4 ± 16,2	210,7 ± 18,1*
ШНм, с <sup>-1</sup>	3,6 ± 0,7	2,2 ± 0,6*
Т-ШНм, мс	191,6 ± 15,7	226,8 ± 16,2*
СНШСВ, с <sup>-1</sup>	2,0 ± 0,08	1,5 ± 0,06

Таблиця 7

Ниркова гемодинаміка у хворих умовно-контрольної групи

Показник	Попередній	Через 10 років
Тмакс. прав. нирки, хв	3,8 ± 1,1	4,3 ± 0,9
Тмакс. лів. нирки, хв	3,9 ± 0,9	4,6 ± 1,2
T <sub>1/2</sub> прав. нирки, хв	12,5 ± 2,4	13,3 ± 3,0
T <sub>1/2</sub> лів. нирки, хв	13,3 ± 2,1	14,2 ± 2,7
ЕНПсум., мл/хв	608,9 ± 24,5	584,5 ± 30,3
ЕНКсум., мл/хв	1104,6 ± 68,9	1075,0 ± 72,5
ШКФсум., мл/хв	120,4 ± 13,2	104,7 ± 14,1

рими на ГХ. Радіонуклідна семіотика ураження міокарда ЛШ у процесі прогресування ГХ визначається характером перебігу захворювання і проявляється погіршенням систоло-діастолічних характеристик при помірному розвитку артеріальної гіпертензії, а також насосної та скоротливої функції ЛШ за агресивного перебігу захворювання.

Порушення функціонального стану міокарда в обстежених з міокардитичним кардіосклерозом без супутньої артеріальної гіпертензії, визначаються фоновим захворюванням і характеризуються переважним порушенням загальної і локальної скоротливості міокарда ЛШ та його об'ємів.

Прогресування АГ супроводжується суттєвими порушеннями уродинаміки і внутрішньокрової гемодинаміки, які при помірному перебігу ГХ проявляються зниженням ефективного ниркового плазмотоку, рівномірним зменшенням кровонаповнення нирок, а також уповільненням уродинаміки при правильному, але дещо подовженому ритмі виведення.

## Література

1. Алмазов В. А., Шляхто Е. В. Роль почек в патогенезе гипертонической болезни. // Артериальная гипертензия и почки (современные проблемы). — СПб, 1993. — С. 3–5.
2. Коваленко В. М., Свищенко Е. П., Сиренко Ю. М. и др. Артериальная гипертензия — медико-социальная проблема. — К., 2002. — 102 с.
3. Белоусов Ю. Б. // Тер. архив. — 1997. — № 8. — С. 73–75.
4. Дмитрова Т. Б., Котовская Ю. В., Кабалава Ж. Д., Моисеев В. С. // Там же. — 2002. — № 12. — С. 29–33.
5. Кабалава Ж. Д. // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 10. — С. 45–53.
6. Бобров В. А., Поливода С. Н. Гипертензивное сердце. — К.: Наук. думка, 1994. — 107 с.
7. Мартынов А. И., Остроумова О. Д., Мамаев В. И. // Клин. мед. — 2000. — Т. 78, № 10. — С. 10–17.
8. Кутырина И. М. // Нефрол. — 2000. — Т. 4, № 1. — С. 112–115.
9. Некрасова А. А. // Кардиол. — 2003. — № 1. — С. 24–28
10. Cowley A. W., Roman R. J. // JAMA. — 1996. — Vol. 275. — P. 1581–1589.
11. Донсков А. С., Балкаров И. М., Фадинова З. М. и др. // Тер. архив. — 1999. — № 6. — С. 53–56.
12. Зелвеян П. А., Ощепкова Е. В., Буниатян М. С. и др. // Тер. архив. — 2001. — № 2. — С. 33–38.
13. Лавиль М. // Нефрол. — 2000. — Т. 4, № 1. — С. 119–121.
14. Adamszak M., Zeiler M., Dikom R., Ritz E. // Kidney Int. — 2002. — Vol. 61. Suppl 80. — P. S62–S67.
15. Нанчикеева М. Л., Конечная Е. Я., Буланов М. Н. и др. // Тер. архив. — 2004. — № 9. — С. 29–34.

В. М. Славнов, В. В. Марков, Г. А. Зубкова, С. Ю. Савицький, В. Л. Орленко

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України (Київ)

## Радіонуклідна діагностика порушень кровотоку та остеоартропатій колінних суглобів у хворих на цукровий діабет Radionuclide diagnosis of circulation disorders and osteoarthropathy of knee joints in diabetes mellitus

Діабетична остеоартропатія (ОАП) належить до пізніх ускладнень цукрового діабету (ЦД), і розвивається у хворих з тривалим, лабільним, погано компенсованим ЦД. Остеоартропатія призводить до ранньої інвалідизації, а нерідко й летальності хворих, що зумовлює велику соціальну значущість цього захворювання. Процес локалізується переважно в дистальних метафізах метатарзальних кісток і проксимальних метафізах стоп, а також колінних та промене-зап'ясткових суглобів [1, 2].

Ураження суглобів у хворих на ЦД пов'язане з виникненням дегенеративно-дистрофічних змін у навколосуглобових структурах, судинах та кістковій тканині. Вони розвиваються досить повільно і можуть мати безсимптомний перебіг, клінічна симптоматика часом з'являється пізно, коли лікування не завжди ефективне [2].

Отже необхідним є поглиблення діагностики доклінічних або субклінічних форм судинних ускладнень та моніторингу кісткової системи у хворих на ЦД з допомогою радіонуклідних і рентгенологічних методів.

Ефективних способів ранньої діагностики уражень колінних суглобів на сьогодні не існує. Рентгенологічні зміни на ранніх стадіях хвороби відсутні, інші лабораторні тести не специфічні і не завжди корелюють з активністю запального процесу.

Досягнення ядерної медицини і техніки останніх років, зумовлені використанням сцинтиляційних гамма-камер з ЕОМ і остеоартропатій радіофармацевтичних препаратів (РФП), мічених короткоіснуючими ізотопами, дозволили одержати високоякісні зображення кісткової системи при мінімальному променевому навантаженні на пацієнта, а також зробили можливим здійснення діагностичних спостережень при ушкодженнях кісток будь-якого генезу [3–5].

Найважливішу діагностичну інформацію при радіонуклідному дослідженні кісток за допомогою фосфатних або фосфонатних комплексів, мічених <sup>99m</sup>Tc, можна одержати при виконанні дво-, трифазної сцинтиграфії [5]. Перша фаза — стадія оцінки кровотоку, друга — оцінки кровонаповнення м'яких тканин, третя — сцинтиграфічного дослідження кісток скелета. Підсилення накопичення РФП у кістковій тканині спостерігається в зонах з високою остеобластичною активністю (травми, пухлини, запалення) [4, 5].

Метою нашої роботи було вивчення за допомогою радіонуклідного методу порушень кровотоку та остеоартропатій колінних суглобів у хворих на ЦД.

Радіонуклідні показники гемодинаміки колінних суглобів у хворих на ЦД

Група хворих на ЦД	Статистичний показник	ЧПК, с		ЧШК, с		ЧУК, с		ПЕВВ, %	
		ПК	ЛК	ПК	ЛК	ПК	ЛК	ПК	ЛК
Без ОАП	n	17		17		17		17	
	M	8,3	10,5	3,7	5,0	4,6	5,4	62,0	53,5
	+ m	0,8	1,1	0,3	0,6	0,8	1,2	3,6	3,4
З наявністю ОАП	n	19		19		19		19	
	M	8,2	8,2	3,7	3,8	4,5	3,6	34,4	35,7
	+ m	0,6	0,9	0,4	0,4	0,6	0,4	3,0	4,1
	p	> 0,5	> 0,1	> 0,5	> 0,1	> 0,5	> 0,1	< 0,001	< 0,01

Примітка. Тут і далі: ПК — праве коліно; ЛК — ліве коліно; p — порівняння з групою хворих без ОАП.

Таблиця 2

Радіонуклідні показники остеосцинтиграфії колінних суглобів у хворих на ЦД

Група хворих на ЦД	Статистичний показник	Середня активність, імп./с		Сумарна активність, імп./с		Коефіцієнт асиметрії, %	
		ПК	ЛК	ПК	ЛК	ПК	ЛК
Без ОАП	n	17		17		17	
	M	44,7	43,3	22732	22949	129,2	130,5
	+ m	2,7	2,2	1885	1857	6,0	6,6
З наявністю ОАП	n	19		19		19	
	M	60,0	57,5	32770	31863	234,1	218,3
	+ m	4,1	3,8	2149	2124	23,7	25,1
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,001	< 0,01

Дослідження виконували на сцинтиляційній томографічній гамма-камері ГКС 301 ТСКТБ «Оризон» з низькоенергетичним коліматором загального призначення. Запис даних проводили за допомогою програми Aptics для збирання радіодіагностичної інформації, яку потім обробляли за допомогою програмного пакета Spect Works.

Стан судинної та кісткової системи колінних суглобів досліджували з використанням метилендіфосфонату виробництва фірми Polatom (Польща), який за 30 хв до введення змішували з натрію  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом. Обстеження проводили в положенні хворого лежачи на спині, детектор гамма-камери центрували так, щоб у поле зору його потрапляли колінні суглоби. Обстежуваним натщесерце внутрішньо вводили 500–600 МБк РФП в об'ємі 1 мл і проводили запис ангіограми колінних суглобів. Програма передбачає реєстрацію 60 кадрів протягом 1 хв з подальшою комп'ютерною обробкою за стандартними програмами та виділенням зон інтересу (колінні суглоби) й одержанням кривих «активність—час» у вигляді графіків.

Якісними критеріями оцінки гемодинаміки колінних суглобів були: час повного кровотоку (ЧПК) колінних суглобів, с; швидкого кровотоку (ЧШК) колінних суглобів, с; уповільненого кровотоку (ЧУК) колінних суглобів, с, та показник ефективності венозного відтоку (ПЕВВ), який обчислюють як відношення різниці максимальної та мінімальної амплітуди ангіограми (у відсотках) до максимальної амплітуди (в імп./с) [6].

Радіонуклідну остеосцинтиграфію проводили через 2,5–3 год після введення  $^{99m}\text{Tc}$ -метилендіфосфонату. Детектор гамма-камери центрували на колінні суглоби. Запис сцинтиграм завершувався автоматично після накопичення 200000 імпульсів. Обробка результатів на комп'ютері складалася з контрастування, згладжування, виділення зон інтересу з подальшим визначенням площі, середньої і сумарної активності осередку ураження та симетричної неуразьеної зони, а також відсотка асиметрії між ними.

Критеріями оцінки даних остеосцинтиграфії колінних суглобів були: середня і сумарна активність (імп./с), а також відсоток асиметрії сумарної активності між ураженим і неуразьеним коліном [4].

Обстежено 36 хворих на ЦД у тяжкій формі в стадії декомпенсації, з них 10 — на ЦД 1-го і 26 — на ЦД 2-го типу (віком 23–81 рік). Всі обстежені були розподілені на дві групи: першу — 17 хворих на ЦД без остеоартропатій, другу — 19 хворих з їх наявністю.

Дані радіонуклідного дослідження гемодинаміки колінних суглобів наведено в табл. 1, а дослідження кісток колінних суглобів — у табл. 2.

Проведені дослідження свідчать, що у хворих на ЦД з наявністю ОАП відсутні зміни кровотоку в судинах великого і середнього калібру, а також в артеріолах і капілярах колінних суглобів, при наявності виражених порушень венозного відтоку.

Дані остеосцинтиграфії свідчать, що у хворих на ЦД з наявністю ОАП має місце значне збільшення як середньої, так і сумарної активності в кістках

колінних суглобів. Виражене підвищення відсотка асиметрії сумарної активності обох колінних суглобів підтверджує наявність запального процесу кісткових структур у цих хворих, що може бути причиною порушень венозного відтоку.

Таким чином, застосований метод радіонуклідної діагностики оцінки стану кровотоку та наявності ОАП колінних суглобів при одноразовому введенні РФП є підходом ранньої діагностики зазначеної патології, а порушення венозного відтоку при незмінному артеріальному кровотоку у хворих на ЦД 2-го типу може бути ранньою ознакою гемодинамічних порушень у цієї категорії пацієнтів поряд з наявністю ОАП колінних суглобів.

## Література

1. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. — К.: Здоров'я, 1998. — 320 с.
2. Орленко В.Л. Стан кістково-суглобової системи у хворих на цукровий діабет: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2001. — 20 с.
3. Мечов Д.С. Радіонуклідні методи дослідження опорно-рухового апарату // Променева діагностика. — К.: Орбіс, 2002. — Т. II. — С. 223–228.
4. Славнов В.М., Марков В.В., Болгарська С.В. Остеосцинтиграфія в діагностиці запальних процесів кісток стопи у хворих на цукровий діабет // УРЖ. — 2003. — Т. XI, вип. 3. — С. 278–281.
5. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Радионуклідная диагностика для практических врачей. — Томск, 2004. — С. 279–294.
6. Спосіб діагностики місцевої ниркової гіпертензії. Деклараційний патент на винахід 50164 А Бюл. № 10 2002. (Автори Дзюрак В.С., Крикун А.С., Романенко В.А. та ін.).

О.І. Солодянникова, Д.О. Джуца,  
Н.Ю. Войт, Л.П. Крахмальова,  
В.В. Трацевський

Інститут онкології АМН України (Київ)

## Клінічний досвід застосування мамосцинтиграфії з $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ та $^{99m}\text{Tc}$ -карбомеком

### A clinical experience of breast scan with $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI and $^{99m}\text{Tc}$ -carbomec

Нині рак грудної залози (РГЗ) є найпоширенішою злоякісною пухлиною в жінок у Європі і Північній Америці, де захворюваність становить 56–89 випадків на 100 тис. жінок [1, 2]. В Україні РГЗ у 2001 році становив 58,4 випадку на 100 тис. жіночого населення і посідав перше місце в структурі захворюваності на злоякісні новоутвори [3]. Однак незважаючи на таке зростання, смертність від РГЗ залишається стабільною, що пов'язано з поліпшенням лікування і ефективною діагностикою цієї недуги на ранніх стадіях завдяки скринінгу хворих, що ґрунтується, головним чином, на мамографії (МГ) [4, 5].

Скринінгові програми, призначені для тестування ранніх проявів РГЗ у великих контингентів населення, мають бути економічно вигідними і забезпечувати прийнятну чутливість. Мамографія відповідає цим вимогам, але при використанні для точнішої діагно-

стики має певні обмеження, як у чутливості, так і специфічності. Чутливість МГ складає 63–90 % [6] і залежить від низки чинників, включаючи якість зображення і кваліфікацію рентгенолога. У деяких групах хворих (із щільною залозистою тканиною, фіброкістозними змінами, мультифокусними ураженнями, імплантатами після операції чи променевої терапії та іншого) мамограми можуть бути неінформативними, а близько 10 % структурних змін не вдається діагностувати [7]. Низька специфічність МГ часто призводить до ексцизійної біопсії при доброякісних змінах у грудній залозі (ГЗ). Позитивний предикативний показник при МГ варіабельний, за даними A.D. Waxman [8], він становить 10–50 %. Таким чином, хоча МГ і є високоефективною скринінговою методикою, для збільшення точності діагностики РГЗ необхідне застосування інших діагностичних методів.

Використання УЗД дає можливість одержати додаткову морфологічну інформацію та знизити на 25 % непотрібні ексцизійні біопсії, порівняно з використанням тільки МГ, але її специфічність залежить від локалізації об'єкту утвору в ГЗ, технічних характеристик апаратури, досвіду лікаря. Точна характеристика пухлини на сьогодні часто ще неможлива [9].

Високоякісне тривимірне зображення структури ГЗ дає МРТ. Вона має високу чутливість при діагностиці уражень ГЗ (86–100 %) й ідентифікує утвори діаметром 2–3 мм. Однак МРТ властива відносно низька специфічність (27–97 %) і багато авторів вказують, що вона становить менше 40 % при діагностиці первинного РГЗ [10, 11].

Важливу додаткову інформацію при первинній діагностиці РГЗ, його стадіюванні, оцінці ефективності лікування може дати сцинтиграфія ГЗ. Для проведення мамосцинтиграфії (МСГ) апробували широкий спектр радіофармпрепаратів (РФП):  $^{67}\text{Ga}$ -цитрат,  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетат,  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА, фосфати, мічені  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{201}\text{Tl}$ -хлорид,  $^{99m}\text{Tc}$ -ДМСА,  $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО,  $^{111}\text{In}$ -октреотид,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ.

Позитронна емісійна томографія (ПЕТ) з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ дозволяє диференціювати доброякісні ураження ГЗ від злоякісних первинних пухлин з чутливістю 96 % і специфічністю 100 %, дає можливість одержувати унікальну інформацію щодо метаболічної активності пухлинної тканини, васкуляризації, оксигенації, пухлинних рецепторів [12]. Однак відсутність ПЕТ в Україні виключає її використання для діагностики РГЗ.

Реальним є застосування в комплексному обстеженні хворих на РГЗ МСГ з однофотонними випромінювачами, серед яких найбільш ефективними виявилися ліпофільні катіони — 2-метоксиізобутилізонітрилу (МІБІ) і тетрофосміну, мічених  $^{99m}\text{Tc}$ , що спочатку були запропоновані для сцинтиграфії міокарда. Низькою досліджень показана чутливість МСГ з  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ для пальпованих пухлин 86–100 %, специфічність — 62–89 %, для тих новоутворів, які не пальпуються, ці показники склали 25–91 і 75–93 %, відповідно [13, 14]. Мамосцинтиграфія з  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ навіть показала діагностичну ефективність, порівнянну з МРТ [15, 16].

Іншим РФП, що виявив високу ефективність у діагностиці РГЗ, є димеркаптосукцинова кислота, мічена п'ятивалентним технецієм- $^{99m}\text{Tc}(\text{V})\text{ДМСА}$  [17].

Метою даної роботи була оцінка ефективності застосування МСГ з  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ і  $^{99m}\text{Tc}(\text{V})\text{ДМСА}$  при первинній діагностиці РГЗ і можлива оптимізація методики її проведення.

Мамосцинтиграфію було виконано в 16 жінок віком 37–63 років (середній вік —  $52,1 \pm 1,9$  року) з підозрою на пухлинне ураження ГЗ.

Усі спостереження верифіковані морфологічно: у 13 діагностовано РГЗ, у 1 — кісти, у 2 — дифузний фіброаденоматоз. Стадію T1N0M0 встановлено в 2 випадках, T2N0M0 — у 4, T2N1M0 — у 1, T2N1M1 — у 1, T3N1M0 — у 2, T3N2M0 — у 1, T3N3M0 — у 1, T3N2M1 — у 1. Гістологічно в 9 спостереженнях визначено залозистий рак, по 1 випадку — залозисто-солідний, залозистий скірозного типу, низькодиференційований. Пухлини локалізувались у верхньовнутрішніх квадрантах у 2 спостереженнях, у двох верхніх — у 2, у верхньозовнішніх — у 7, у двох внутрішніх — у 1, у нижньовнутрішньому — у 1. Розмір пухлинних вузлів коливався від 1,0 до 5,0 см у найбільшому діаметрі (середній розмір  $2,9 \pm 0,4$  см).

Усім пацієнткам було проведено МГ і УЗД за стандартними методиками.

Мамосцинтиграфію виконували на дводетекторному емісійному комп'ютерному томографі E.SAM 180 фірми Siemens (Німеччина), укомплектованому спеціальним ложем з вирізками для фіксації ГЗ. Дослідження проводили з використанням низькоенергетичного паралельного коліматора з високою розрізняльною спроможністю при настроюванні на фотопік 140 КеВ і ширині вікна дискримінації 10 %.

У 12 хворих МСГ проводили з  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ (фірми Polatom, Польща), у 4 — з  $^{99m}\text{Tc}$ -карбомеком (комплекс п'ятивалентного технецію- $^{99m}\text{Tc}$  з димеркаптосукциновою кислотою виробництва підприємства «Радіопрепарат», Узбекистан), РФП готували відповідно до вимог інструкції.

Планарну МСГ виконували через 10 і 60 хв після внутрішнього введення РФП у ліктьову вену руки, контралятеральної пухлині, активністю 400–800 МБк. Запис інформації проводили на матрицю  $256 \times 256$  протягом 5 хв у правій і лівій бічних пронаційних і прямій супінаційній проекції в положенні хворої лежачи. При реєстрації бічних мамосцинтиграм протилежну ГЗ підтискали до ложа. Укладки пацієнток виконували таким чином, щоб у поле зору детектора входили під- і надключичні, підпахвинні і шийні лімфатичні вузли.

За необхідності дослідження доповнювали скісними проекціями й однофотонною емісійною комп'ютерною томографією (ОФЕКТ), що проводили в покроковому режимі при русі детекторів еліптичною орбітою на  $180^\circ$ . Загалом при ОФЕКТ записували 60 проекцій на матрицю  $64 \times 64$ . Реконструкцію поперекових, фронтальних і сагітальних зрізів проводили

за допомогою стандартного програмного забезпечення Syngo (фільтр Butterworth).

Для оцінки кінетики РФП у пухлинних вузлах у 4 хворих виконували динамічну сцинтиграфію протягом 1 години з моменту введення зі швидкістю 1 кадр за хвилину.

Розподіл РФП у нормальній ГЗ відзначався рівномірним низьким накопиченням на всьому протязі. У пацієнток з фіброаденоматозом визначали дифузну нерівномірність розподілу РФП; при цьому в окремих пікселях підвищення накопичення не перевищувало 115–120 %. Очевидно, як граничне значення відносного показника осередок/фон для РГЗ доцільно прийняти 130 %.

Осередки РГЗ візуалізувалися у вигляді ділянок гіперфіксації РФП округлої, еліпсоїдної чи неправильної форми з чіткими контурами, часто нерівномірним розподілом при розмірах пухлини понад 3 см. При використанні  $^{99m}\text{Tc}$ -карбомеку чіткість контурів осередків і відносні рівні накопичення в них були дещо нижчими.

Дослідження кінетики  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ в осередках РГЗ показало, що вже через 4–5 хв після введення спостерігається вихід накопичення на плато з максимумом на 16–18-й хв, після 25 хв починається поступове виведення. При МСГ із  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ середнє співвідношення пухлина/фон через 10 хв після введення становило  $237,2 \pm 21,9$  %, через 60 хв —  $214,1 \pm 92,1$  %; середнє  $T_{1/2}$  складало  $92,7 \pm 22,7$  хв. При застосуванні  $^{99m}\text{Tc}$ -карбомеку середнє співвідношення пухлина/фон через 10 хв після введення дорівнювало  $141,9 \pm 10,8$  %, через 60 хв —  $173,5 \pm 55,7$  %, тобто на відстрочених мамосцинтиграмах співвідношення пухлина/фон було вищим, візуалізація ділянок РГЗ — чіткішою.

За даними МСГ було діагностовано РГЗ у 11 (91,7 %) з 12 хворих. Хибно-негативний результат отримано при розмірах пухлини близько 1 см, яка локалізувалась у верхньовнутрішньому квадранті ГЗ. Причиною помилки в цьому спостереженні, ймовірно, були невеликі розміри пухлинного вузла і накладення радіоактивності тканин передньої стінки грудної клітки.

Серед 5 пацієнток зі збільшеними підпахвинними лімфатичними вузлами, визначеними клінічно, регіонарне метастазування при МСГ було зафіксовано у 3. У 2 хворих з метастазами в регіонарні лімфоузли, виявленими тільки при гістологічному дослідженні, метастазування при МСГ визначено в одному випадку. Осередки регіонарного метастазування візуалізувались як ділянки гіперфіксації РФП округлої чи неправильної форми, що варіюють за розмірами, чіткість контурів та інтенсивність накопичення в них були, як правило, нижчими, ніж у первинному осередку.

Серед даного контингенту хворих застосування скісних проекцій і ОФЕКТ не дало додаткової інформації. Використання цих методик, певно, може бути виправдане при розмірах пухлини менше 1–2 см, приляганні її до стінки грудної клітки, розбіжності даних МГ, УЗД і МСГ.

Таким чином, МСГ з  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБІ і  $^{99m}\text{Tc}$ -карбо-  
меком — ефективний метод діагностики РГЗ й ре-  
гіонарного метастазування, що може бути рекомен-  
дованим до широкого застосування як додатковий при  
неінформативних і сумнівних результатах МГ і УЗД.

### Література

1. Kesley J.L., Gammon M.D. // *Cancer*. — 1991. — Vol. 41. — P. 146–165.
2. Berg J.W., Hutter R.V. // *Ibid.* — 1995. — Vol. 75. — P. 257–269.
3. *Рак в Україні, 2001–2002. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби* // Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горюх Є.Л., Сумкіна О.В. та ін. / За ред. С.О. Шалімова. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України* № 4. — К., 2003. — 72 с.
4. Sondik R.J. // *Cancer*. — 1994. — Vol. 74. — P. 995–999.
5. Broeders M.J.M., Verbeek A.L.M. // *Q.J. Nucl. Med.* — 1997. — Vol. 41. — P. 179–188.
6. Fletcher S.W. et al. // *J. Nation. Cancer Inst.* — 1993. — Vol. 85. — P. 1644–1656.
7. Buscombe J., Hill J., Parbhoo S. *Scintimammography. A guide to good practice*. — Birmingham: Gibbs Associates Limited, 1998. — 101 p.
8. Waxman A.D. // *Seminars in Nucl. Med.* — 1997. — Vol. 27. — P. 40–54.
9. Rahbar G., Sie A.C., Hansen G.C. et al. // *Radiol.* — 1999. — Vol. 213. — P. 889–894.
10. Orel S. et al. // *Radiograph*. — 1996. — Vol. 16, № 6. — P. 1385–1401.
11. Nguyen K. et al. // *J. Nucl. Med.* — 1996. — Vol. 37. — P. 75.
12. Bombardieri E. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1997. — Vol. 24. — P. 809–824.
13. Khalkhali I., Cutrone J.A., Mena I.G. et al. // *Radiol.* — 1996. — Vol. 196. — P. 421–426.
14. Palmedo H., Biersack H.J., Lastoria S. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1998. — Vol. 25. — P. 375–385.
15. Tiling R., Sommer H., Pechmann M. et al. // *J. Nucl. Med.* — 1997. — Vol. 38. — P. 58–62.
16. Helbich T.H., Becherer A., Trattnig S. et al. // *Radiol.* — 1997. — Vol. 202. — P. 421–429.
17. Papaantoniou V., Christodoulidou J., Papadaki E. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 2001. — Vol. 28. — P. 923–928.

О.І. Солодянникова, Г.Г. Сукач,  
Д.Л. Саган, В.Л. Турицина

*Інститут онкології АМН України (Київ)*

### **Дослідження стану сторожових лімфатичних вузлів — новий етап у радіонуклідній діагностиці лімфометастазування злоякісних пухлин**

### **Investigation of sentinel lymph nodes state: a new stage in radionuclide diagnosis of lymph node metastases**

Поширеність злоякісних пухлин на лімфатичні вузли відіграє важливу роль не тільки у виживанні пацієнтів, але й виборі тактики їх лікування. Точність різноманітних методів візуалізації у діагностиці метастатичних уражень лімфатичних вузлів обмежена і, частіше за все, при певних локалізаціях пухлин для стадіювання процесу рутинно використовується комп'ютерна томографія. З прийняттям концепції сторожових лімфатичних вузлів (СЛВ) в онкології значно зросла роль лімфосцинтиграфії [1, 2].

Анатомо-фізіологічні особливості лімфатичної системи і механізми лімфогенного метастазування зу-

мовили основні принципи концепції СЛВ вузлів [3, 4]:  
лімфовідтік здійснюється від пухлини до регіонарного лімфатичного басейну;

дисемінація злоякісних клітин проходить руслом лімфатичної судини до першого лімфатичного вузла; перший лімфатичний вузол, який фільтрує аферентну лімфу, стає «капканом» для злоякісних клітин; селективна біопсія цього лімфатичного вузла — об'єктивний діагностичний критерій поширеності злоякісного процесу.

У відповідності до сучасної концепції СЛВ, лімфосцинтиграфія спрямована на ідентифікацію перших лімфатичних вузлів, які є дренажними по відношенню до первинної пухлини. Наявність першого збільшеного лімфатичного вузла і візуалізація аферентної лімфатичної судини від пухлини до нього — специфічні ознаки СЛВ. Загальновизнано, що лімфосцинтиграфія залежно від необхідності візуалізувати ту чи іншу структуру має проводитися в різні часові інтервали після введення радіофармпрепарату (РФП). При меланомі, раці статевого члена і вульви необхідне динамічне дослідження, яке доцільно починати якомога скоріше після внутрішкірного введення мітки навколо пухлини з одержанням ранніх і пізніх зображень [5]. У хворих на рак грудної залози (РГЗ) паратуморальне введення мітки поєднувалося з пізньою візуалізацією лімфатичних вузлів, тоді як при внутріпухлинному введенні в 40 % пацієнтів останні виявлялися до 30 хв з моменту введення РФП [6, 7]. Іншим важливим методичним аспектом візуалізації СЛВ є розмір частинок РФП. За даними різних авторів, швидкість транспорту мітки лімфатичними шляхами чітко відповідає розміру частинок колоїду. Дрібні частинки (< 5 nm) можуть проникати крізь капілярні мембрани з інкорпорацією в крові, великі частинки (500 nm) характеризуються більш повільною міграцією з місця ін'єкції. Різні РФП, від  $^{99m}\text{Tc}$ -сульфіду сурми з розміром частинок 3–30 nm до нефільтрованого  $^{99m}\text{Tc}$ -сірчаного колоїду з розміром частинок 100–4000 nm можуть використовуватися для лімфосцинтиграфії СЛВ, однак для якісної відстроченої візуалізації з наступною інтраопераційною детекцією найоптимальнішим є використання  $^{99m}\text{Tc}$ -наноколоїду. Майже 80 % частинок цього РФП менші за 30 nm, що гарантує чітку візуалізацію лімфатичних судин. Понад 20 % частинок розміром 30–80 nm забезпечують тривалу фіксацію в лімфатичних вузлах. Саме тому ця мітка найбільше підходить для діагностичного дослідження. [4, 8].

Використання лімфосцинтиграфії не тільки для візуалізації СЛВ, але й їх ідентифікації викликало дискусію серед ядерних медиків, зумовлену також проблемою об'єму речовини, яку вводять, і місця введення. Так, при множинному перитуморальному введенні, за даними літератури, ідентифікація СЛВ досягалась у 73–98 % хворих на РГЗ [9, 10]. При підшкірному введенні мітки безпосередньо над пухлиною ідентифікація СЛВ спостерігалась у 98 % пацієнтів [10].

З метою визначення найбільш ефективного способу введення  $^{99m}\text{Tc}$ -наноколоїду (інтрадермальний чи

перитуморальний) для ідентифікації СЛВ при РГЗ, ін'єкцію препарату в перший день проводили перитуморально, а на другий — інтрадермально [6]. Аксіяльні СЛВ ідентифікувались у 71 % обстежених після перитуморального введення мітки і в 96 % — після інтрадермального. У 62 % хворих кількість і локалізація СЛВ були ідентичними.

Для ідентифікації СЛВ у хворих на РГЗ рекомендується комбінувати лімфосцинтиграфію з гамма-детекцією. [11, 12]. При цьому 10–15 МБк  $^{99m}\text{Tc}$ -наноколоїду вводиться підшкірно безпосередньо над пухлиною з наступним проведенням лімфосцинтиграфії в передній і боковій проєкціях. Аксіяльні СЛВ, за даними літератури, ідентифікувались в 94 % хворих, з них у 31 % візуалізовані вузли містили метастази. Чутливість даної методики з урахуванням гістологічного статусу складала 92,3 % [2].

Задовільні результати візуалізації СЛВ одержано в ранніх дослідженнях, а також роботи з вивчення використання барвників для ідентифікації СЛВ привели до створення в Нідерландському раковому інституті методу мамарної лімфосцинтиграфії з односторонньою внутріпухлиною ін'єкцією мітки в малому об'ємі (0,2 мл) для детекції СЛВ [13]. І хоча роль лімфосцинтиграфії у виявленні СЛВ до кінця не визначена, в даний час є чіткі підтвердження, що лімфатичне картування не тільки підвищує точність диференціювання лімфатичних вузлів першого і другого порядку, але й дає можливість виявити лімфатичний дренаж за межами аксіяльної зони. Подібне спостерігалось в 16–35 % хворих на РГЗ, у яких використовували перитуморальне введення мітки і 23 % — інтратуморальне. Тільки підшкірне введення, схоже, пов'язане з нижчою частотою візуалізації лімфатичних вузлів (2 %) [9].

Лімфатичне картування може бути корисним і при інших видах пухлин, коли виникають суперечності з приводу необхідності видалення лімфатичних вузлів при вже наявних метастазах і потребі в системному лікуванні. З метою візуалізації СЛВ використовують передопераційну лімфосцинтиграфію у пацієнток з раком вульви, вводячи  $^{99m}\text{Tc}$ -наноколоїд внутрішкірно в 4 точках навколо пухлини. В усіх обстежених вже через 5 хв після початку дослідження візуалізувались до 84 % СЛВ. Для їх ідентифікації лімфосцинтиграфію проводили в комбінації з гамма-детекцією [9].

У Нідерландському раковому інституті передопераційну лімфосцинтиграфію проводили пацієнтам з раком статевих членів. У 86 % пацієнтів СЛВ ідентифікувались, у 82 % — візуалізація спостерігалась у перші 20 хв [11].

У відділенні ядерної медицини Інституту онкології АМН України проведено дослідження сторожових лімфатичних вузлів у 8 хворих на РГЗ. Лімфосцинтиграфію в поєднанні з інтраопераційною детекцією СЛВ здійснювали з використанням  $^{99m}\text{Tc}$ -наноколу, який у дозі з розрахунку 10 МБк на 1 кг маси пацієнтки та об'ємі 0,2–0,3 мл вводили перитуморально та інтрадермально. Наступний етап дослідження проводили за допомогою ОФЕКТ Е. Cam (Siemens)

для одержання ранніх (20 хв) і пізніх (2 год з моменту введення РФП) зображень. Через 1 добу ручним гамма-датчиком Europrobe проводили інтраопераційну детекцію СЛВ. Згідно з одержаними даними встановлено, що у 6 із 8 пацієнток візуалізовані лімфатичні вузли аксіяльного басейну на боці ураження. У 5 з них ідентифіковані СЛВ. За результатами гістологічного дослідження у 3 хворих вони виявились метастатично ураженими, у 2 — не містили злоякісних клітин.

Таким чином, на основі літературних та власних даних можна зробити такі висновки:

лімфосцинтиграфія є важливим діагностичним засобом лімфатичного картування. Її використання — важливий спосіб для виявлення груп лімфатичних вузлів з ризиком ракової дисемінації при різних злоякісних пухлинах;

дослідження СЛВ може розцінюватися як спосіб оцінки шляхів метастазування при РГЗ, раці вульви та статевих членів;

використання лімфосцинтиграфії в комбінації з гамма-детекцією і подальшою біопсією СЛВ — важливий спільний напрямок ядерної медицини та хірургічної онкології.

## Література

1. Albertini J. J., Lyman G. H., Cox C. et al. // *J. Am. Med. Assoc.* — 1996. — Vol. 276. — P. 1818–1822.
2. Turner R. R., Ollila D. W., Krasne D. L. et al. // *Ann. Surg.* — 1997. — Vol. 226. — P. 271–278.
3. Hayes D. F. *Atlas of breast cancer.* — Mosby, 1993.
4. Paganelli G., Chicco C., Cremonesi M. et al. // *Q. J. Nucl. Med.* — 1998. — Vol. 42. — P. 49–53.
5. Della Rovere G., Bird P. A. // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 421–422.
6. Cox C. E., Pendas S., Cox J. M. et al. // *Ann. Surg.* — 1998. — Vol. 227. — P. 643–653.
7. Dixon M. // *Br. J.* — 1998. — Vol. 317. — P. 295–259.
8. Garzom O. L., Palcos M. C., Radicella R. // *Int. J. Appl. Radiat. Isotopes.* — 1965. — Vol. 16. — P. 613.
9. M. R. S. Keshtgar, P. J. Ell. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1999. — Vol. 26. — № 1. — P. 57–67.
10. Veronesi U., Paganelli G., Galimberti V. et al. // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 1864–1867.
11. Borgstein P. J. // *J. Am. Coll. Surg.* — 1998. — Vol. 186. — P. 275–283.
12. Tiourina T., Arends B., Huysmans D. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1998. — Vol. 25. — P. 1224–1231.
13. Uren R. F., Howman-Giles R. B., Thompson J. F. et al. // *J. Nucl. Med.* — 1995. — Vol. 36. P. 1775–1780.

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

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

## Протокол надання медичної допомоги хворим на рак щитоподібної залози Protocol of thyroid carcinoma management

Однією із найактуальніших проблем клінічної онкології в останні роки є зростання частоти виникнення гормонозалежних пухлин. Найбільш демонстративний показник у цьому відношенні — тенденція до

збільшення захворюваності на рак щитоподібної залози (РЩЗ). Інтерес до цієї недуги особливо зріс у зв'язку з катастрофою на Чорнобильській АЕС.

За даними Національного Канцер-реєстру України, загальна кількість зареєстрованих випадків РЩЗ у 2003 р. дорівнювала 2072 (серед них 389 у чоловіків і 1683 у жінок). Це свідчить про необхідність пошуку шляхів ранньої діагностики та своєчасного й адекватного лікування осіб із цією онкологічною патологією.

Багаторічний досвід ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ (проліковано понад 20 тис. хворих) дає нам змогу запропонувати протокол надання медичної допомоги хворим на РЩЗ.

### **I. Обсяг діагностичних досліджень**

*Обов'язкові лабораторні дослідження:*

клінічний аналіз крові\*;

клінічний аналіз сечі\*;

дослідження ТТГ і вільної фракції  $T_4$ \*.

*Обов'язкові інструментальні дослідження:*

УЗД щитоподібної залози (ЩЗ) та шийно-надключичних лімфовузлів, печінки\*;

тиросцинтиграфія з  $^{99m}Tc$ -пертехнетатом та  $^{131}I$ \*;

аспіраційна тонкоіглова біопсія вузлових утворів ЩЗ і збільшених лімфовузлів ший\*;

рентгеноскопія (-графія) органів грудної клітки\*;

сцинтиграфія всього тіла на «залишкових» активностях після видачі лікувальних активностей  $^{131}I$ ;

ЕКГ\*.

*Додаткові інструментальні та лабораторні дослідження:*

сцинтиграфія сторожових лімфовузлів з  $^{99m}Tc$ -MIBI,  $^{99m}Tc$ -Naonocol,  $^{99m}Tc$ -tetrofosmin\*;

сцинтиграфія з  $^{75}Se$ -selenomethionine,  $^{67}Ga$ -citrate,  $^{201}Tl$ -chloride з метою проведення диференційної діагностики між злоякісним і доброякісним ураженням ЩЗ;

сцинтиграфія з  $^{131}I$ -MIBG чи  $^{123}I$ -MIBG,  $^{99m}Tc$ [V] DMSA,  $^{111}In$ -Octreotide при медулярному раці ЩЗ у перед- і післяопераційному періоді\*;

ларингоскопія, стробоскопія\*;

дослідження вільної фракції  $T_3$  і загальних фракцій  $T_3$  і  $T_4$ \*;

комп'ютерна томографія голови, ший, органів грудної клітки, печінки й іншого при діагностиці віддалених метастазів\*;

комп'ютерна томографія легень з контрастуванням за наявності рентгеногегативних і функціонально активних метастазів у паренхіму легень\*;

доплерографічне дослідження вузлових утворів ЩЗ і лімфовузлів ший\*;

дослідження рівня тироглобуліну і кальцитоніну для виявлення рецидиву захворювання у хворих відповідно на високодиференційований і медулярний рак у післяопераційному періоді\*.

Консультація, за показаннями фахівців\*: ЛОР-лікаря, хірурга, хемотерапевта,

променевого терапевта та ін.

Примітка. \* За умови задовільного стану хворого дослідження виконуються на амбулаторно-поліклінічному етапі.

## **II. Обсяг лікувальних заходів залежно від стадії захворювання**

*Диференційований РЩЗ*

*A. Хірургічне лікування*

У більшості випадків перевагу необхідно віддавати тотальній тироїдектомії.

За наявності метастатично уражених регіонарних лімфовузлів:

лімфаденектомія;

футлярно-фасціальне висічення клітковини ший з лімфовузлами.

Стандартні обсяги операцій:

субтотальна тироїдектомія;

лобектомія та гемітироїдектомія;

навколототальна тироїдектомія;

тотальна тироїдектомія.

Вибір методу хірургічного лікування залежить:

від попередніх курсів терапії;

віку, диференціювання пухлини, ступеня поширеності захворювання, розмірів новоутвору.

*B. Радіоїодотерапія може застосовуватися:*

як самостійний метод лікування при неоперабельних формах захворювання;

до оперативного лікування з метою переведення захворювання з неоперабельної форми в операбельну; після оперативного втручання.

У всіх випадках по можливості досягають променевої абляції тироїдної тканини, залишкової тироїдної тканини і функціонально активних метастазів.

Підготовка пацієнтів для проведення радіоїодотерапії:

скасування гормонотерапії за 6 тижнів до лікування  $^{131}I$ ; виключення з їжі продуктів, багатих на йод, за 1–2 тижні до початку лікування.

*B. Супресивна гормонотерапія*

Проводять у максимально переносних дозах L-тироксину під контролем рівня ТТГ і вільної фракції  $T_4$ .

*Моніторинг хворих на диференційований РЩЗ*

Усі пацієнти, проліковані  $^{131}I$ , підлягають спостереженню протягом усього життя. Перше контрольне обстеження з ретельним клінічним дослідженням виконують через 3 місяці після  $^{131}I$ -терапії. Другий огляд проводять через 6 місяців і в ці терміни виконують сцинтиграфію всього тіла з  $^{131}I$  водночас із визначенням рівня тироглобуліну (Тг). У разі виявлення метастазів проводять повторне лікування  $^{131}I$ , пацієнт підлягає спостереженню і лікуванню високими дозами  $^{131}I$  з контрольною сцинтиграфією всього тіла на «залишкових» активностях і визначенням рівня Тг. Лікування проводять до повної абляції функціонуючої тироїдної тканини.

У разі одержання нормальних сцинтиграм всього тіла, тобто за відсутності ознак функціонуючої тироїдної тканини і паралельно з цим високих значень рівня Тг, необхідне введення лікувальних активностей  $^{131}I$  до досягнення нормальних рівнів Тг.

## *Анапластичний і медулярний РЦЗ*

### **А. Хірургічне лікування**

Основним методом є радикальне хірургічне лікування. Всім пацієнтам, яким було виконано часткову тироїдектомію чи нодулектомію і поставлено діагноз анапластичний чи медулярний рак, необхідно проводити повторну операцію в обсязі повної (остаточної) тироїдектомії. Радикальна дисекція ший показана при інвазії пухлини в судини чи кивальні м'язи ший.

### **Б. Радіоїодотерапія**

Можлива у випадках фіксації  $^{131}\text{I}$  пухлиною чи метастазами.

### **В. Хемотерапія**

Доксорубіцин, 5-фторурацил, цисплатин — низька чутливість пухлини до терапії і висока токсичність.

### **Г. Радіотерапія**

Дистанційне опромінювання може бути використане для поширеної форми захворювання (локалізація процесу на ший) у комбінації з  $^{131}\text{I}$ -терапією як у перед-, так і післяопераційному періоді. Можливе застосування паліативної дистанційної терапії з анальгезивною метою у хворих із метастатичним ураженням кістяка і вираженим больовим синдромом. Непогані результати дає зовнішнє опромінювання печінки і легень у хворих з поширеними формами захворювання і високою толерантністю до інших способів лікування.

Радіотерапія рекомендована тільки якщо пухлина не накопичує радіоактивний йод чи стійка до радіоїодотерапії.

Рекомендована СОД 50 Гр і вище. Для пацієнтів з неоперабельними і поширеними формами захворювання рекомендовано 20 Гр за 5 фракцій на тиждень. Для осіб, які добре реагують на лікування, курс терапії рекомендований після 3–4-тижневого інтервалу, що допоможе уникнути гострих ускладнень лікування.

Для лімфом ЦЦЗ достатня доза 2500–3500 сГр за 2,5–4 тижні.

### *Радіонуклідна терапія медулярного РЦЗ*

Для пацієнтів з медулярним РЦЗ — внутрішнє введення  $^{131}\text{I}$ -МІВГ, разова доза залежить від радикальності виконаного хірургічного лікування — 50–150 мКі. Повторну терапію за необхідності проводять через 6 місяців.

### **Методика дистанційної променевої терапії**

Дистанційну гамма-терапію проводять тільки у випадках неоперабельного раку та місцевопоширених процесів із поширенням на кровоносні та лімфатичні магістральні судини.

Цей вид опромінення застосовують через 4–6 тижнів після радикальної операції при високому ризику рецидивування в ділянці локалізації первинної пухлини чи в шийних лімфатичних вузлах. В обсяг опромінювання включають ЦЦЗ, верхні за груднинні і надключичні лімфатичні вузли і лімфатичні вузли ший по обидва боки. Рекомендована доза 60 Гр (56–

60 Гр) на ділянку ЦЦЗ і 50 Гр на лімфатичні вузли. Варто приділити особливу увагу обмеженню сумарної дози на спинний мозок у межах 40 Гр (44 Гр). При використанні тільки телекобальтових апаратів методика складна і потребує застосування одного великого переднього і двох задніх скісних полів для збільшення дози на бічні й задні групи шийних лімфатичних вузлів.

Положення: лежачи на спині з розігнутою шиєю.

Розмітка: свинцеві мітки для позначення верхнього відділу гортані.

*Межі полів.*

*Велике переднє поле* (складної форми, приблизно 18 см висотою і 23 см шириною):

верхня межа — під соскоподібним відростком і вздовж краю нижньої щелепи, нижня — на 5 см нижче яремної вирізки,

бічні межі — середина ключиць.

*Заднє скісне поле* (13 x 7 см), межі:

верхня — соскоподібний відросток;

нижня — ключиця;

зовнішня — край шкіри;

внутрішня — свинцева мітка на передній поверхні ший, на 1 см убик від середньої лінії.

Формування пучка: переднє поле опромінюється при відстані джерело—шкіра 80 см. Свинцевим блоком закривають верхню частину гортані та підборідну ділянку. Задні поля нахилиють на 5° донизу. Їх опромінюють по відстані джерело — осередок. Ізоцентр при використанні кобальтового джерела розташований на 2,5 см нижче середньоаремних вузлів. Гентрі дорівнює 175 чи 185°, якщо хворий лежить у положенні на животі. Клиноподібний фільтр із кутом 45° використовують при опромінюванні із заднього поля.

Рекомендована доза: з переднього поля — 200 сГр за фракцію (звичайно розраховують на 0,5 см глибше поверхні шкіри, сумарна — 56 Гр за 28 фракцій протягом 6 тижнів. Задні поля опромінюють тільки два рази; 200 сГр за фракцію дають на середньоаремний вузол, сумарна доза 4 Гр за 2 фракції. При такій методиці доза на спинний мозок за стандартної анатомії не перевищить 40 Гр.

Примітка. Якщо операцію не проводили, то дозу з переднього поля має бути доведено до 60 Гр і з заднього поля — 8 Гр. Доза на спинний мозок не може перевищувати 45 Гр.

### **Д. Хемотерапія**

Немає доказів ефективності системної хемотерапії при папілярному, фолікулярному та медулярному РЦЗ.

Медикаментозне протипухлинне лікування показане при анапластичному (недиференційованому) РЦЗ (табл. 1) із застосуванням стандартних схем САV, ВАV, АВ.

При місцевопоширених пухлинах (Т4b N0–1 M0) доцільне проведення курсів регіонарної внутріартеріальної хемотерапії крізь катетеризований щитошийний стовбур.

Медикаментозне протипухлинне лікування анапластичного диференційованого раку

Схема лікування	Препарат	Доза, мг/м <sup>2</sup>		День і спосіб введення
		разова	сумарна	
CAV	Циклофосфан	400	2400	6 ін'єкцій через день в/м
	Доксорубіцин	60	60	1-й день в/в
	Вінкрестин	1,4	2,8	1-й і 8-й дні в/в
BAV	Блеоміцин	30	30	1-й день в/в
	Доксорубіцин	60	60	1-й день в/в
	Вінкрестин	1,4	1,4	Те ж
AB	Блеоміцин	30	120	2 рази на тиждень 4 ін'єкції в/м
	Доксорубіцин	60	180	1,8 та 15-й день в/в

Таблиця 2

Критерії ефективності лікування РЦЗ

Стадія	Спеціальне лікування	Загальний ліжко-день	Ускладнення, %	Летальність, %
I	Хірургічне	до 16	до 2	0
	Променеве ( <sup>131</sup> I)	до 6	0	0
II	Хірургічне	до 16	до 5	0
	Променеве ( <sup>131</sup> I)	до 7	0	0
III	Хірургічне	до 18	до 10	0
	Променеве ( <sup>131</sup> I)	до 8	до 1	0
IV	Хірургічне	до 20	до 12	до 1–2
	Променеве ( <sup>131</sup> I)	до 10	до 2	0

### Моніторинг хворих на анапластичний та медулярний РЦЗ

Пацієнти підлягають спостереженню протягом усього життя. Перше контрольне обстеження проводять через 3 місяці після завершення терапії. Воно включає ретельне клінічне дослідження, УЗД, визначення рівня кальцитоніну. Другий огляд проводять через 6 місяців — УЗД і повторне визначення рівня кальцитоніну. В разі його підвищення проводять повторне лікування <sup>131</sup>I-МІВГ з контрольною сцинтиграфією всього тіла на «залишкових» активностях, за відсутності РФП виконують ПХТ, при показаннях — повторне хірургічне втручання.

Лікування триває до повної абляції, тобто відсутності ознак функціонуючої тироїдної тканини, зниження рівня кальцитоніну до нормальних значень. Проводять динамічне спостереження за хворим 1 раз на 6 місяців і замісну та супресивну гормонотерапію. Щороку рекомендоване проведення рентгенографії органів грудної клітки, УЗД-дослідження, визначення рівня кальцитоніну. Про ефективність лікування можна судити з табл. 2.

На нашу думку, запропонований протокол обстеження та лікування хворих на РЦЗ може бути використаний спеціалістами онкологічних диспансерів, наукових установ онкологічного профілю, радіологічних відділень та інших лікувально-профілактичних закладів усіх рівнів.

М.М. Фірсова, Д.С. Мечев, О.О. Одерій  
Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,

Київський обласний онкологічний диспансер

### Можливості методів ядерної медицини у моніторингу мієломної хвороби Capabilities of nuclear medicine in myeloma disease monitoring

Множинна мієлома складає 1 % онкологічних захворювань і децю більше 10 % гемобластозів. Хворіють на множинну мієлому переважно люди, старші сорока років, на більш ранній вік припадає лише 2–3 % випадків [1].

Одним із найголовніших проявів хвороби є ураження кісток, в основі якого лежить підвищення резорбції кісткової тканини, пов'язане з інфільтрацією мієломними клітинами, підвищенням активності остеобластів та порушенням процесу ремоделювання кісток. Болі в кістках відзначаються у 70 % хворих. Ураження скелета може супроводжуватися кістковими деформаціями [2]. Рентгенологічно ураження кісткової тканини виявляється у вигляді генералізованого остеопорозу, одиничних чи множинних зон остеолізу, патологічних переломів [1, 3]. На сьогодні рентгенографія є найпоширенішим методом діагностики кісткових уражень. Проте цей метод дозволяє реалізу-

вати структурні зміни скелета при демінералізації кісткової тканини на 30–40 %, чутливість же методу сцинтиграфії дозволяє виявити деструктивні процеси на більш ранніх стадіях та оцінити зміни в усьому скелеті [4].

У свою чергу, підвищена резорбція кісток викликає збільшення вмісту кальцію в сироватці крові. Гіперкальціємія призводить до погіршення концентраційної функції канальців нирок, супроводжується звуженням аферентних гломерулярних артерій і погіршенням гломерулярної фільтрації. Гістологічно ураження канальців унаслідок гіперкальціємії проявляється некрозом, що призводить до розвитку ниркової недостатності [1]. Ураження нирок є найчастішою патологією при множинній мієломі і однією з основних причин скорочення життя хворих [3]. Порушення функції нирок — небезпечне ускладнення множинної мієломи, яке, за даними літератури, виявляється вже у 20–35 % хворих на момент встановлення діагнозу і посідає друге місце серед причин смертності хворих на мієломну хворобу. Враховуючи наявність розвитку ниркової недостатності, дослідження нирок є важливим і перед початком хемотерапії. Таким чином, у лікуванні множинної мієломи профілактика та лікування ниркової недостатності набувають особливого значення.

Як відомо, у діагностиці множинної мієломи одним із трьох провідних критеріїв є ураження скелета та дифузний остеопороз, поряд із наявністю понад 10 % плазматичних клітин у мієлограмі та виявленням моноклонального Ig при імуноелектрофорезі [1]. На жаль, до останнього часу провідного значення у постановці діагнозу власне ОФЕКТ скелета не мав, хоча при пошуку кісткових метастазів він належить до «золотого стандарту». Крім цього, метод набуває особливого значення в поєднанні з нефросцинтиграфією для тривалого моніторингу захворювання. Велике значення у хворих з множинною мієломою надається функції нирок, що знайшло відображення у поділі кожної стадії хвороби на підстадії, залежно від рівня креатиніну у сироватці крові. Треба відзначити, що не завжди креатинін у сироватці крові хворих на мієломну хворобу відображає наявність ниркової недостатності, адже більшість з них старшого віку та мають знижений об'єм м'язової тканини, рівень же креатиніну відповідно може залишатися нормальним навіть за наявності ниркової недостатності, а використання екскреторної урографії є проблематичним через розвиток ниркової недостатності [3, 5].

Проаналізовано дані 27 хворих із діагнозом мієломна хвороба, які були обстежені у відділенні радіоізотопної діагностики КОКЛ/КООД.

Усім хворим була проведена остеосцинтиграфія на апараті Арех-6, режим збирання інформації: матриця 256 × 256 байт, вікно 15 %, 500000 імп./кадр; динамічне дослідження — 20 с/кадр, 25 хвилин.

Остеосцинтиграфія, поєднана з нефросцинтиграфією, була проведена 12 із 27 обстежених.

Для остеосцинтиграфії було використано остеотропні радіофармпрепарати (РПФ) Тс-пірофосфат та Тс-пірфотех. Радіонуклідні дослідження з використанням остеотропних радіофармпрепаратів відображають динамічну складну природу фізіології кісткової тканини. Ці остеотропні препарати є аналогами кальцію, гідроксильних груп і фосфатів та заміщають їх на поверхні кристалічної кісткової матриці. Мічені фосфати шляхом гемосорбції зв'язуються і осідають на поверхні гідрооксіапатиту, отже, інтенсивність накопичення препарату залежить від кровотоку кісткової тканини. Разом з тим, мічені фосфати переважно включаються незрілим колагеном і виявляються у мінеральній частині кістки, а тому рівень накопичення радіофармпрепарату також залежатиме від остеобластичної активності та ступеня мінералізації кістки.

Пірофосфат є природним метаболітом організму й екскретується нирками. Транспорт фосфатів через нирки обумовлений клубочковою фільтрацією. Динамічні дослідження нирок, проведені в перші 25–30 хвилин після ін'єкції, дають можливість не лише отримати зображення нирок, а й оцінити їх фільтраційно-екскреторну функцію.

Важливо відзначити, що внутрішнє введення Тс-пірофосфату безпосередньо на гамма-камері дозволяє за одну ін'єкцію, не збільшуючи променевого навантаження на пацієнта, отримати два дослідження — кісткової системи та нирок, що має особливе значення у хворих на множинну мієлому.

За даними ОФЕКТ, з 27 хворих уперше зміни в кістках, які не супроводжувалися ні больовою симптоматикою, ні іншими інструментальними методами (рентген, КТ), були виявлені у 21 пацієнта (77,8 %). При цьому у них було знайдено додатково 53 патологічних осередки, порівняно з 23 виявленими рентгенологічно, та 11 — за допомогою КТ. Поширеність процесу відповідала стадії хвороби та прямо пропорційно узгоджувалася з кількістю плазматичних клітин у пунктаті. Відсутність патологічних змін при остеосцинтиграфії була прогностичною ознакою позитивного перебігу захворювання, а відсутність додаткових зон патологічного включення РФП при проведенні повторної сцинтиграфії підтверджувала стадію ремісії захворювання і узгоджувалася клінічно.

*Частота виявлення уражень різних відділів скелета в обстежених хворих на множинну мієлому за даними ОФЕКТ*

Зона ураження	ОФЕКТ	Рентген	КТ
Грудний відділ	15	6	5
Ребра	12	–	–
Поперековий відділ хребта	17	13	4
Череп	5	3	2
Дистальні кінцівки	4	1	–
Разом	53	23	11

Варто зауважити, що хворі зі скаргами на болі у відповідних відділах скелета не завжди мали повне інструментальне обстеження, але, навіть при наявності скарг та рентген- чи КТ-дослідження, остеосцинтиграфія виявлялася чутливішою (не було жодного випадку невідповідності остеосцинтиграфічних знахідок іншим інструментальним методам, а зміни, виявлені методом остеосцинтиграфії, випереджали не лише рентген- чи КТ-дослідження, а навіть виявляли патологічні осередки на доклінічній стадії).

Згідно з основними критеріями ефективності лікування хворих на множинну мієлому, проведені дослідження мають особливе значення для підтвердження стабілізації процесу, де одним з основних критеріїв є урахування кількості й розмірів кісткових деструкцій.

Проведена остеосцинтиграфія оцінювалася не лише кількісно — число кісткових деструкцій та інтенсивність/відсутність включення в них препарату, а також якісно — характер фіксації остеотропного препарату в усьому скелеті, при цьому дифузно-нерівномірне включення препарату в усьому скелеті зафіксовано майже у 85 % (23 з 27 випадків), що характерно для остеопоротичних змін. Чутливість ОФЕКТ у порівнянні з поєднаними рентген- і КТ-методами виявилася вищою на 36 %, при цьому метод ОФЕКТ за кількістю виявлених вогнищ перевищив рентген на 57 %. Кількість доклінічно виявлених вогнищ склала 39 випадків. Слід відзначити, що інтенсивність включення препарату коливалась у значних межах — від 135 до ~ 400 %. Основним критерієм оцінки перебігу процесу на етапах спостереження було зменшення або збільшення інтенсивності включення препарату в патологічні осередки після проведення специфічного лікування, а також поява додаткових ділянок.

Перевагою остеосцинтиграфії при мієломній хворобі стало більш раннє (на 6–12 міс.) виявлення патологічних ділянок, у порівнянні з рентгенологічним методом, додаткових ділянок ураження в рентгено-негативний період та ділянок ураження кісток на доклінічному етапі розвитку хвороби. Доклінічні спостереження за хворими дозволяють робити висновки про ефективність хемопроменевої терапії, своєчасно виявляти рецидиви і контролювати періоди ремісії після лікування. Незважаючи на інформативність, можливості рентгенологічного і КТ-методів обмежені у порівнянні з ОФЕКТ (таблиця).

Дванадцять з 27 хворих була проведена остеосцинтиграфія, поєднана з динамічною нефросцинтиграфією. Всім пацієнтам обстеження робили до початку курсів специфічного лікування. Результати нефросцинтиграфії включали оцінку динамічних показників та анатомо-топографічних особливостей нирок. У трьох хворих не було виявлено жодних патологічних змін при проведенні нефросцинтиграфії — нирки звичайної форми і розмірів, розташовані типо-

во, секреторно-екскреторна функція без змін. У двох хворих було виявлено суттєві зміни при нефросцинтиграфії — нирки збільшені в розмірах, з розтягнутими сегментами, зі значно зміненою секреторно-екскреторною можливістю, сумарна клубочкова фільтрація була відповідно 35 та 54 % від належної. Цим хворим було рекомендовано здійснити відповідну підготовку до проведення курсу специфічного лікування з метою запобігання розвитку ниркової недостатності.

Динамічна нефросцинтиграфія в інших 7 пацієнтів виявила зміни кривих за типом паренхіматозних зі схильністю до вповільнення екскреторних сегментів. Зниження сумарної клубочкової фільтрації не перевищувало 25–30 %.

Таким чином, у 75 % обстежених методом нефросцинтиграфії були зафіксовані зміни різного ступеня вираженості, що потребувало або медикаментозної корекції, або вимагало уваги клініциста. Всім цим хворим було рекомендовано, по можливості, провести повторне обстеження нирок з нефротропним препаратом — динамічну нефросцинтиграфію, включаючи ангіофазу, з метою чіткого визначення функціональної можливості нирок.

Отже, у нашому дослідженні виявлено, що остеосцинтиграфія є чутливим методом виявлення деструкції у хворих з множинною мієломою і набуває особливого значення для встановлення характеру перебігу процесу: ремісія—стабілізація—резистентність—прогресування. Остеосцинтиграфія випереджає рентгенологічне виявлення патологічних осередків мієломної хвороби і дозволяє виявити додаткові осередки в кістках у рентгенонегативний період. Можливість доклінічного визначення ділянок патологічного ураження кісток дозволяє вважати цей метод одним із провідних і обов'язкових, як і при пошуку метастатичних уражень. Динамічна нефросцинтиграфія поєднана з остеосцинтиграфією, може бути запропонована як скринінг з метою раннього виявлення патології нирок. Доцільно включати у схему обов'язкового обстеження хворих із множинною мієломою проведення остеосцинтиграфії, поєднаної з динамічною нефросцинтиграфією.

## Література

1. *Клиническая онкогематология / Под ред. М.А. Волковой. — М.: Медицина, 2001. — 572 с.*
2. *Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение / Под ред. Н.А. Коржа, В.В. Поворознюка, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца. — Харьков: Золотые страницы, 2002. — 648 с.*
3. *Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. — СПб.: Диалект, 2004. — 448 с.*
4. *Patel R.B., Rangarajan V., Joshi D.P. et al. // World Journal of Nuclear Medicine. — 2003. — Vol. 2, № 5. — P. 280–287.*
5. *Iraj Khalkhali, Jean C. Maublant, Stanley J. Goldsmith. Nuclear oncology diagnosis and therapy. — Lippincott Williams and Wilkins, 2001. — 588 p.*

*Присвячується 250-річчю Головного  
військового клінічного ордену Червоної Зірки  
госпіталю Міністерства оборони України*

В.І. Чобан, Г.В. Цвігун,  
О.І. Солодяникова, В.Г. Полежаєв,  
І.С. Савка, О.І. Бутрім, В.В. Цветкова,  
В.В. Новопашенная

*Головний військовий клінічний госпіталь  
МО України (Київ)*

**Радіонуклідне дослідження  
перевантажної хвороби  
(стресового перелому) в діагностиці  
ранніх деструктивних змін  
опорно-рухового апарату**

**Radionuclide study of skeleton stress  
fracture in diagnosis of early destructive  
changes of the locomotor system**

Найважливішими факторами, які впливають на збереження і відновлення втраченої працездатності в осіб із захворюванням кістково-суглобового апарату, є своєчасна діагностика і повноцінність призначеного лікування. Пошкодження, що виникають у кістках при незначному короткочасному або тривалому фізичному перевантаженні, відомі давно. Історично ця патологія військовими медиками різних країн визначалась як «траншейний періостит», «натомлений перелом», «маршовий періостит від напруги», «перелом новобранців», «хибний перелом юних спортсменів», «навантажна остеодистрофія», «зона перебудови», «зона Лоозера», «військова пухлина стопи» та ін. Найчастіше ця патологія зустрічалася в німецькій армії, де за даними Дрезденського військового госпіталю [1], кількість перевантажних захворювань кісток досягала 10–16 тис. на рік. До теперішнього часу не існує єдиної думки щодо патогенезу даної патології, про що, в свою чергу, свідчать і численні назви даного патологічного стану. В публікаціях останніх років найбільш розповсюджений термін «стресовий перелом». У літературі здебільшого відображені клініко-рентгенологічні і морфологічні аспекти проблеми [2–5] і небагато робіт, де започатковані радіонуклідні методи досліджень при перевантажній хворобі [6–8]. Однак лікувально-діагностичний процес неможливий без адекватних методів візуалізації, які дозволяють на морфофункціональному рівні виявляти, диференціювати та оцінювати тяжкість і поширеність цілого ряду захворювань.

У Головному військовому клінічному госпіталі Міністерства оборони України стресові переломи — не виняткова хвороба. Протягом багатьох років її тут досліджують, в основному за даними рентгенологічних тестів [4, 10]. Використовуючи дані минулих досліджень, а також свої, ми дійшли висновку про необхідність радіонуклідних досліджень на ранніх етапах перевантажної хвороби, доповнення остеосцинтиграфічного зображення ангіографією з міченими фосфатами. Публікацій щодо запропонованої методики в доступній літературі ми не знайшли. Тради-

ційно автори аналізували якісні параметри за відсутності кількісної оцінки остеосцинтиграфії. Не знайшли ми також інформації про стан кровотоку при різних ступенях активності перебудови кістки, як і про те, які зміни кровотоку супроводжують формування кістково-деструктивного процесу. Діагностика ранніх, можливо, доклінічних ознак кісткової деструкції при перевантажній хворобі потребує вдосконалення сцинтиграфічної оцінки за рахунок розробки комплексу якісних і кількісних параметрів кінетики остеотропних РФП. А тому метою нашої роботи стало вивчення ранніх сцинтиграфічних ознак перевантажної хвороби скелета та вдосконалення її радіонуклідної діагностики до клінічних проявів за рахунок розширення можливостей остесцинтиграфії з фосфатами.

Для визначення ранніх поєднаних патологічних змін в м'яких тканинах і кістках виконували методику остесцинтиграфії з використанням мічених фосфатних комплексів, доповнену ангіографічними дослідженнями. Дослідження проводили на гамма-камері МВ–9100 (Угорщина), оснащений комп'ютерною системою збирання та опрацювання інформації Мігра (Київ) з інтервалом 1 кадр в секунду. Методику виконували в 2 етапи: перший (ангіографічний) у фазі кровотоку протягом 240 секунд після внутрішнього введення 800 мБк  $^{99m}\text{Tc}$ -пірофосфату з отриманням сумарного сцинтиграфічного кадра. Другий (статичний) — у фазі оптимального співвідношення між накопиченням РФП у м'яких тканинах скелета і кістках через 3–4 години.

Такий протокол дозволяє на першому етапі дослідження проаналізувати характер пасажу РФП безпосередньо як і в вогнищі перебудованого процесу, так і в ділянці найближчого регіонарного судинного басейну, з оцінкою артеріальної, мікроциркуляторної і венозної фази кровотоку, а на другому етапі виявити зміни в скелеті на рівні кісткового метаболізму.

Нами обстежено 105 військовослужбовців віком від 18 до 25 років з перевантажними змінами у скелеті: у хребті — 2,8 %, кистях рук — 2,8 %, кістках таза — 1,9 %, шийки стегнової кістки — 4,8 %, стегнової кістки — 16,1 %, кісток гомілки — 17,1%, п'яткової кістки — 2,8 %, плюсневих кісток — у 51,4 % випадках. Окремою групою досліджували 35 хворих з метастатичним ураженням скелета за стандартизованою методикою з міченими фосфатами у статичному режимі до променевого і хемотерапевтичного лікування.

Результати першого та другого етапів дослідження оцінювали якісними і кількісними параметрами пасажу РФП. Якісна оцінка полягала в візуалізації ангіо- і остеосцинтиграфічних кадрів із вивченням спектра розподілу РФП на боці ураження та в ділянці без таких ознак. Кількісна оцінка ангіоостесцинтиграфії з фосфатами полягала в наступній побудові динамічних кривих пасажу РФП з оцінкою параметрів кровотоку у відповідних зонах інтересу. Визначено 3 типи кривих: нормальні, змішані, обтураційні.

Нормальні — це криві, зняті в зоні інтересу с фоновим розподілом РФП. Вони характеризувались однорівневим пасажем з візуалізацією стадій артері-

ального припливу, мікроциркуляторного кровотоку і венозного відтоку РФП з чіткою часовою градацією. Змішані — криві зони інтересу з помірно-вираженим дифузно-осередковим розподілом РФП. Вони характеризувалися дворівневим пасажем РФП, з візуалізацією стадій артеріального припливу, мікроциркуляторного кровотоку і венозного відтоку, але без чіткої часової градації, як результат помірного підйому кривої і змішування стадій мікроциркуляторного кровотоку з венозним відтоком. Обтураційні — криві із зони інтересу з вираженим осередковим накопиченням РФП, що характеризувалися тривірневим пасажем РФП, без формування плато і візуалізації стадій артеріального, мікроциркуляторного і венозного кровотоку, а у вигляді єдиного пасажу РФП з кривою різко вираженого підйому з перших і до останніх секунд дослідження.

Крім ангиографічних кривих, якісно і кількісно оцінювали осередки переважної хвороби в ангиографічну фазу на етапі максимального кровонаповнення тканини. Сумарну візуалізацію кадрів відтворювали на 240-й сек.

Виявлені осередки різні за характером розподілу РФП:

- а) виражені — відображені в різноманітній кольоровій гамі за шкалою активності на 100 %;
- б) помірні, за шкалою активності на 55 %;
- в) фонові — безосередкові з однокольоровим розподілом за шкалою активності на 12 %.

Виражені осередки нами кваліфіковано як споріднений судинно-кістковий деструктивний процес, підтверджений на відстроченій остеосцинтиграфії осередком кісткової перебудови.

Помірні осередки кваліфіковані як чисто судинний процес перебудови кровотоку, що ще не визначався на відстроченій остеосцинтиграфії осередком кісткової перебудови.

Беручи до уваги, що група хворих з патологічними змінами стопи найчисленніша, дані досліджень у нашій роботі характеризуються на підставі аналізу пасажу РФП у цій групі хворих.

При кількісній обробці пасажу РФП у нормі фаза артеріального припливу візуалізувалася протягом 7–8 сек, капілярного кровотоку — через 10–12 сек, рівень венозного відтоку — з 12 сек від початку дослідження, що збігається з даними рентгеноконтрастної ангиографії на стопі [11]. Обробку кривих пасажу РФП проводили, використовуючи впроваджені нами параметри: артеріокапілярний, артеріовенозний, а також індекс кровонаповнення тканини. Індекси — це відношення болюсної активності РФП артеріального притоку до мікроциркуляторного кровотоку і венозного відтоку. За основу обчислення визначали відрізки кривої на 6, 12, 18-й сек. Індекс кровонаповнення оцінювали як співвідношення концентрації РФП на перших і останніх секундах динамічного дослідження.

У нормі артеріальний індекс  $0,5 \pm 0,16$  од., артеріовенозний —  $0,5 \pm 0,19$  од., індекс кровонаповнення  $1,1 \pm 0,43$  од. При помірно вираженому дифузно-осе-

редковому розподілі РФП артеріальна фаза кровотоку проявлялася в скороченому вигляді протягом 3–4 сек у зв'язку накладанням на неї активності капілярної і венозної фаз, які представлялися домінантним підйомом рівня сегмента кривої над артеріальною фазою. Артеріокапілярний індекс відповідав діапазону  $1,3 \pm 0,3$  од., артеріовенозний індекс —  $1,7 \pm 0,5$  од., індекс кровонаповнення —  $2,6 \pm 0,7$  од. При вираженому осередковому розподілі РФП артеріальна фаза проявлялася тільки в перші секунди, зливаючись із мікроциркуляторною, а та — з венозною. Всі відділи кривої візуалізувалися єдиним високим підйомним сегментом. Артеріо-капілярний індекс відповідав діапазону  $2,5 \pm 0,9$  од., артеріовенозний індекс —  $3,5 \pm 1,1$  од., індекс кровонаповнення —  $5,1 \pm 1,4$  од.

У відстрочений період (через 3–4 год) виконували статичну остеосцинтиграфію. Обробка результатів цих досліджень включала контрастування, згладжування, визначення ізорозрахункових рівнів, виділення зон інтересу з наступною побудовою гістограм. Характеризуючи якісні параметри відстроченої остеосцинтиграфії, слід вказати на наявність різного ступеня інтенсивності осередкового накопичення РФП у кістках. Однак площа осередків кісткової гіперфіксації була значно меншою порівняно з осередками судинної сцинтиграфії і вони не завжди проявлялись, хоч були виражені на судинних сцинтиграмах.

Проводячи аналіз ангиосцинтиграм і статичних остеосцинтиграм, ми виявили такі закономірності візуалізації на відстроченій остеосцинтиграфії:

а) осередки кісткової перебудови візуалізуються лише в тих випадках, коли індекси кровонаповнення, виявлені за даними ангиоостеосцинтиграфії, лежать у межах  $5,1 \pm 1,4$  од.;

б) показники кровонаповнення в діапазоні  $2,6 \pm 0,7$  од. і нижче не визначаються осередками кісткової гіперфіксації РФП.

Наступним критерієм оцінки патологічних процесів були кількісні параметри обробки осередок/фон з обчисленням відсотка накопичення РФП порівняно із симетричною ділянкою нормальної кісткової тканини. Спостереження, в яких цей показник перевищував 25 %, вважали позитивним. При цьому осередки гіперфіксації від 125 до 150 % оцінювали як неактивний, 150 — 200 % як проміжний, понад 200 % — активний тип накопичування.

Рентгенологічно переважна хвороба проявлялася в групах хворих з активним типом накопичення РФП тільки в 65 % спостережень, у групі хворих з проміжним — у 35 % спостережень, з неактивним — не визначалася зовсім.

Таким чином, як показують наші дослідження, радіонуклідна діагностика з міченими фосфатами, особливо ангиоостеосцинтиграфія, є високочутливим і інформативним тестом, який дозволяє діагностувати патологічні осередки судинної перебудови раніше остеосцинтиграфії, зумовлюючи тим самим можливість медичної корекції кровотоку, запобігання розвитку кісткової перебудови (так званого «стре-

*Деякі відмінності, виявлені при дослідженнях перевантажної хвороби (стресового перелому) і метастатичного ураження скелета*

Симптоматика дослідження	Метастатична прикмета	Стрессова прикмета
Біль	Спочатку невиражений, пізніше — постійний, посилюється вночі	Періодичний, ниючий, після навантаження
Набряки	Невиражені	Постійні над осередком, збільшуються після навантаження
Температура регіональна	Не підвищена	Підвищена, відчутна на дотик
Колір шкіри	Бліда	Гіперемована
Хода	Здебільшого без змін	Здебільшого з явищами кульгання
Віковий ценз	Здебільшого люди літнього та похилого віку	Здебільшого молоді люди
Анамнез	Здебільшого наявність джерела метастатичного процесу	Відсутність джерела метастатичного процесу
Специфічні лабораторні дослідження	Наявність підвищеного рівня ПСА, простатичної кислоти фосфатази, лужної фосфатази, тканинного поліпептидного антигену, тканинного пептидного специфічного антигену	Відсутнє підвищення
Накопичення РФП	Осередкове	Дифузно-осередкове
Характер накопичення РФП	Здебільшого множинні поліморфні	Здебільшого поодинокі, однорідні
Кількісний характер накопичення РФП	Здебільшого різноманітні осередкові накопичення в 140–200–500%, без закономірності розміщення	Здебільшого однорідне осередкове накопичення РФП 140–200–500–800% на фоні дифузного накопичення 120–130%, пов'язане з місцем перевантаження
Рівень накопичення РФП через 1,5–2 міс. порівняно з рівнем первинного накопичення	Здебільшого вірогідно зростає $340 \pm 15,4\%$ $p < 0,05$	Не змінюється вірогідно $254 \pm 8,6\%$ $p > 0,05$

сового перелому»), що важливо в реабілітації осіб з даною патологією.

Зважаючи на те, що накопичення  $^{99m}\text{Tc}$ -фосфатів має місце при змінах мікроциркуляторного кровотоку у м'яких тканинах і метаболічній активності в кістках, специфічність методу недостатньо вивчена, особливо за необхідності відрізнити стресові і метастатичні пошкодження кістяка. При поширеній формі перевантажної хвороби вивчення ознак розвитку цієї патології допомагає зменшити кількість помилок. У зв'язку з цим у таблиці наводимо диференційно-діагностичні ознаки перевантажного та метастатичного ураження скелета.

Таким чином, підсумовуючи результати досліджень, можна сказати, що діагностика з міченими фосфатами відіграє важливу роль у виявленні ранніх деструктивних змін опорно-рухового апарату, особливо при поширеній формі перевантажної хвороби і метастатичних ураженнях; коли не виявлено джерела метастатичного процесу, тоді кількісна динамічна оцінка пасажу  $^{99m}\text{Tc}$ -пірофосфату може мати вирішальне значення в діагностиці перевантажної хвороби у рентгенонегативний період.

Отже радіонуклідні дослідження з  $^{99m}\text{Tc}$ -пірофосфатом при перевантажній хворобі доцільно починати з ангіоостеосцинтиграфії з наступною остеосцинтиграфією. Поєднання методів дає можливість виявити зміни у скелеті на рівні мікроциркуляторних змін кровотоку. Такі зміни в межах  $2,6 \pm 0,7$  од. є граничними для ланки мікроциркуляції, після чого розвиваються кістково-деструктивні зміни скелета, що потребують відповідної лікувальної корекції. Застосування ангіоостеосцинтиграфії з фосфатами забезпечує ранню діагностику патологічної функціональної перебудови скелета будь-якої локалізації з мінімальними променевими навантаженнями. Цей спосіб має переваги над спорідненими методами променевої

діагностики — КТ і МРТ скелета, особливо при поширеній формі перевантажної хвороби і ранніх метастатичних ураженнях кістяка, коли не виявлено джерело метастатичного процесу. У цьому випадку кількісна оцінка накопичення РФП. У динаміці має вирішальне значення в діагностиці перевантажної хвороби і метастатичного ураження в рентгенонегативний період.

### Література

1. Миронов С.П., Циркунов А.И. // *Вестн. травматол. и ортопед.* — 1998. — №4. — С. 65–67.
2. Богоявленский И.Ф. *Патологическая функциональная перестройка костей скелета.* — Л.: Медицина, Ленинград. отд., 1976.
3. Полежаев В.Г., Губенко В.П., Кудь Е.Д. // *Воен.-мед. журн.* — 1978. С. 69 — 71.
4. Полежаев В.Г. *Перегрузочная болезнь.* — К., 1991.
5. Попов В.С. *Изменения формы костей под влиянием ненормальных механических условий в окружающей среде: Автореф. ... дис. д-ра мед. наук.* — СПб., 1980.
6. Knoury G.I. et al. // *Skeletil radiol.* — 1981. Vol. 6, № 4. — P. 271–273.
7. Geslien G., Thrall J., Espinosa J. // *Radiol.* — 1986. — Vol. 121 — P. 683–687.
8. Миронов С.П., Лонтатидзе Е.Ш. *Стрессовые переломы у спортсменов и артистов балета.* — М., 1989.
9. Asal W. // *Arch. Klin. Chir.* — 1936. — Vol. 186, №3. — P. 511–522.
10. Савка И.С. // *Вісн. ортоп., травматол. та протез.* — 2001. — Вип.4 — С. 59–61.
11. Беляева А.А. *Ангиография в клинике травматологии и ортопедии.* — М.: Медицина, 1993.

**РЕНТГЕНТЕРАПЕВТИЧНІ АПАРАТИ ФІРМИ GULMAY (Великобританія)**



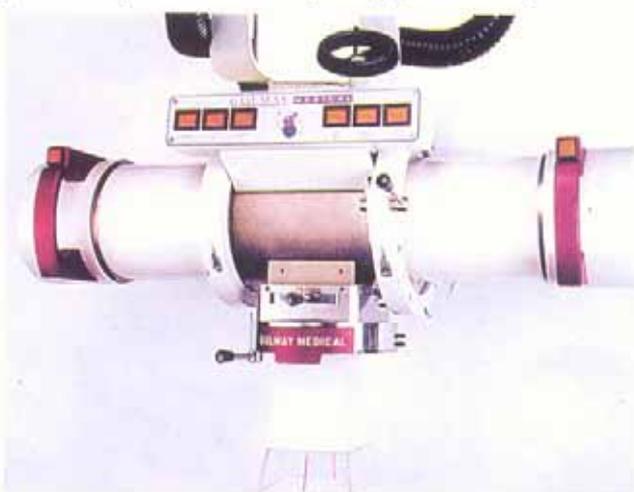
Презентуючи ортовольтні рентгентерапевтичні апарати моделі D3300 (від 40 до 300 кВ) та В 3225 (від 20 до 210 кВ), фірма Gulmay акцентує увагу на тому факті, що вперше у світі запроваджено дійсний контроль вихідних параметрів апарату на основі контролю дози. Це досягнуто за рахунок безперервного моніторингу потужності дози за допомогою іонізаційної камери, яка скомпенсована по температурі та тиску і дозволяє підтримувати вихідну дозу у межах  $\pm 3\%$  від номінального значення.



На додаток до бази даних пацієнтів, моделі D3300 та D3225 комплектуються також системою верифікації пацієнтів, яка працює в операційній системі Windows і забезпечує повний контроль лікувального процесу за допомогою опцій попереднього опису сеансу променевої терапії та моніторингу дози.

Управління близькофокусним рентгентерапевтичним апаратом моделі D3150 (від 10 до 150 кВ) здійснюється шляхом завдання часу опромінення. Створення бази даних пацієнтів забезпечує швидкий доступ до всієї інформації стосовно курсу лікування хворих. Ця інформація може бути надрукована або зберігатися в електронному вигляді.

Використання спеціального програмного забезпечення, яке контролює процес підвищення напруги на трубіці, забезпечує повторюваність та точність опромінення у межах 1% призначеної дози, навіть після перерв у лікувальній процедурі, для усіх моделей рентгентерапевтичних апаратів фірми Gulmay.



Апарати комплектуються дев'ятьма клінічними фільтрами, які пропонують користувачеві широкий вибір клінічних застосувань. Кожен аплікатор має прозору кінцеву секцію, що полегшує візуальний контроль області опромінення. Усі фільтри та аплікатори ідентифікуються за допомогою електронних засобів, що виключає можливість використання невірних комбінацій фільтр-аплікатор і забезпечує контроль якості та загальну безпеку сеансів променевої терапії.



**Додаткова інформація за адресою в Україні:**

01023. м. Київ-23, вул Шота Руставелі, 25, а/с 109  
 Тел/факс: +38 (044) 279-00-33, 280-08-11  
 E-mail: CPCE@LN.UA



## Апарат для контактної променевої терапії GammaMed plus фірми VARIAN

забезпечений радіоактивним джерелом іридій-192 діаметром 0,6 мм і завдовжки 3,5 мм, закріпленим на гнучкому тросику завдовжки 210 см і дозволяє реалізувати два режими опромінення:

- Висока потужність дози (HDR), коли джерело активністю 10 Кюрі створює потужність керми у повітрі 42 мГр/год на відстані 1м

- Низька потужність дози (PDR), коли джерело активністю 1 Кюрі створює потужність керми у повітрі 4.2 мГр/год на відстані 1м;

У першому режимі процедура виконується у класичному фракціонуванні:

1-2 фракції за добу, доза за фракцію 1-4 Гр.

У другому режимі доза до осередку опромінення підводиться пролонговано:

сеанс складає 1-5 годин.

доза на фракцію 0.1-0.5 Гр.

Для позиціонування джерела розроблені різні види аплікаторів, наприклад:

- одно- або багатоканальні вагінальні;
- порожнисті голки (тверді та гнучкі) з напрямлюючими пристроями й без них;
- катетери для бронхів, кровоносних судин, жовчних проток, стравоходу, і т.п.
- поверхневі аплікатори для опромінювання шкіри, слизових, а також раневої поверхні в процесі операції; та ін.

Є дві модифікації головки апарату:

- 5 каналів (внутрішньо порожнинні застосування);
- 24 канали (внутрішньо порожнинні та внутрішньо тканинні застосування).

Робочий хід джерела складає 130 см із 60 позиціями зупинки в кожному каналі.

Крок між позиціями зупинки: 1-10 мм.

Розрахунок програми опромінювання та доз виконується системами планування:

двовимірною Abacus або тривимірною

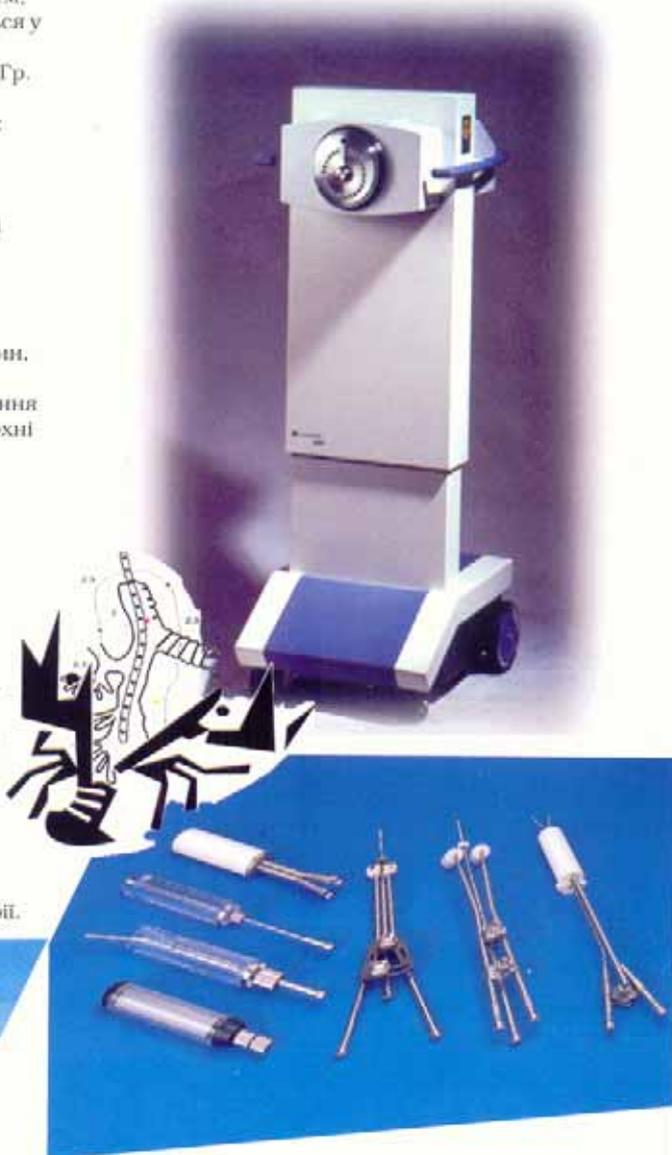
Brachy Vision. У системі планування

вводяться початкові дані про

розташування й форму пухлини,

розташування аплікаторів у ній,

а також результати абсолютної дозиметрії.



Додаткова інформація за адресою в Україні:

01023, м. Київ-23, вул. Шота Руставелі 25, а/с 109

Тел/факс: (044) 279-00-33, 280-08-11

Електронна пошта: [cpua@cpce.net](mailto:cpua@cpce.net)