

нома — 1, анонімний рак — 1. У всіх хворих був виражений больовий синдром.

При призначенні стронцієвого лікування враховували загальноприйняті протипоказання: лейкопенія — рівень лейкоцитів менше  $3 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитопенія — рівень тромбоцитів менше  $100 \times 10^9/\text{л}$ , анемія — рівень гемоглобіну менше 90 г/л, нетримання сечі, компресія спинного мозку внаслідок патологічного перелому за рахунок метастазів у кістки [3, 9].

Перед призначенням стронцію скасовували препарати кальцію і бісфосфонати.

Одночасно проводили гормональну антиандрогенну та антиестрогенну терапію. Для проведення гормональної терапії призначали такі препарати:

хворим на рак передміхурової залози — диферилін, касодекс, флутамід, андрокур;

хворим на рак грудної залози — фарестон, тамоксифен, фемару, золадекс;

у випадках раку нирки — тамоксифен, лаферон, депо-проверу [5–8].

Між курсами стронцієвої терапії застосовували бісфосфонати: бонифос, зомету, клодронат, паміред [6, 12].

Для виявлення змін метастазів у кістках, їх кількості, різних ускладнень проводили остеосцинтиграфію, рентгенологічне дослідження, комп'ютерну томографію. У динаміці вивчали лабораторні (рівень лейкоцитів, тромбоцитів, гемоглобіну в периферичній крові) та біохімічні показники (рівень лужної фосфатази, кальцію в сироватці крові).

Були прийняті такі критерії оцінки ефективності лікування стронцієм:

повне зникнення болю;

значне;

помірне;

незначне;

відсутність ефекту.

Ми провели аналіз об'єктивних результатів лікування стронцієм даних хворих. Для цього в динаміці порівнювали дані сцинтиграфії, рентгенологічного дослідження, КТ, інтенсивність больового синдрому.

У результаті проведеного лікування стронцієм було досягнуто:

повний протибольовий ефект у 10 хворих (21,7 %);

значне зменшення болю — 16 (35,0 %);

помірне — у 7 (15,0 %);

незначне — у 9 (19,5 %).

Відсутність ефекту зареєстрована у 5 хворих (11,0 %).

Таким чином, метод визнано досить ефективним. Протибольова дія зберігалася протягом 4–6 міс.

Дванадцять хворим з інтенсивним больовим синдромом лікування стронцієм проводили одночасно з паліативною дистанційною променевою терапією.

Повторне стронцієве лікування отримали 10 осіб: по 2 курси — 7 хворих; по 3 курси — 3.

Показанням для проведення повторного курсу була поява болів і негативна динаміка за даними остеосцинтиграфії. Повторно стронцій вводили не раніше, ніж через 4–6 міс. після проведення попереднього курсу.

Знеболювальний ефект супроводжувався зменшенням інтенсивності та нормалізацією накопичення остеотропного препарату при проведенні контрольних остеосцинтиграфій у 26 хворих (56,7 %). За відсутності ефекту дані контрольних остеосцинтиграфій були ідентичними з такими до лікування.

У 14 пацієнтів (30 %) спостерігалася скороминуча мієлосупресія I–II ступеня.

Отже, лікування стронцієм-89 онкологічних хворих з метастазами в кістки зменшує біль і збільшує фізичну активність;  $^{89}\text{Sr}$  ефективний не тільки при остеобластичних, але і при остеолітичних метастазах.

За даними остеосцинтиграфії, рентгенографії та комп'ютерної томографії, застосування стронцію приводить до зменшення активності процесу в кістках і зменшення кількості метастазів. Стронцій-89 є ефективним радіофармацевтичним препаратом у лікуванні множинних кісткових метастазів і посідає важливе місце в комплексній терапії даної патології.

### Література

1. Ахмедов Б.П. *Метастатические опухоли*. — М., 1984.
2. *Онкологические заболевания в Украине 1993–2003*. — К., 2004.
3. Фірсова М.М., Мечев Д.С., Полякова Н.І. // УРЖ. — 2007. — Т. XV, вип. 2. — С. 277–279.
4. Краев А.В. *Анатомия человека*. — М., 1978. — Т. 1. — С. 75–78.
5. Клименко И.А., Аристов Т. Ю. *Рак предстательной железы: эпидемиология и современные принципы диагностики и лечения: Пособие для врачей*. — К., 1997.
6. Моисеенко В.Л., Блинов И.И. *Современная тактика лечения больных злокачественными новообразованиями с метастазами в кости*. — СПб, 1996.
7. Трапезников Н.Н., Летягин В.Т., Алиев Д.А. *Лечение опухолей молочной железы*. — М., 1989.
8. Мечев Д.С., Щербина О.В., Бабій Я.С. та ін. // УРЖ. — 2002. — Т. X, вип. 1. — С. 13–23.
9. *Применение метастрона в лечении больных с костными метастазами: Пособие для врачей*. — СПб, 1997.
10. Carrio I., Alonso C. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1995. — Vol. 22, № 10. — P. 1101–1104.
11. Lee C.K., Aepli D. M., Unger J. // *Am. J. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 19, № 2. — P. 102–107.
12. *Информация представительства «Novartis Pharma Servias AG»: Международный опыт применения золедроновой кислоты в лечении больных с метастатическими поражениями костей*. — Онкол. — 2005. — Т. 7, № 2. — С. 126–131.

Л.О. Гайсенюк, Г.В. Кулініч, В.П. Лаврик

ДУ Інститут медичної радіології

ім. С.П. Григор'єва АМН України, Харків

### Клініко-рентгенологічна семіотика променевих пульмонітів у хворих на лімфому Годжкіна

### Clinical x-ray signs of radiation pulmonitis in patients with Hodgkin's lymphoma

**Summary.** The incidence, clinical, x-ray and instrumental manifestations of radiation pulmonitis in patients with Hodgkin's lymphoma who were administered radiation therapy during multimodality chemoradiation treatment were investigated. A program of clinical instrumental investigation of the patients with radiation pulmonitis was suggested.

**Key words:** Hodgkin's lymphoma, radiation pulmonitis, x-ray investigation.

**Резюме.** Изучены частота, клинические, рентгенологические, инструментальные проявления лучевых пневмонитов у больных лимфомой Ходжкина, получавших лучевую терапию в программе комбинированного химиолучевого лечения.

Предложена программа клинико-инструментального обследования больных с лучевыми пневмонитами.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, лучевой пневмонит, рентгенологическое исследование.

**Ключові слова:** лімфома Годжкіна, променевиї пневмоніт, рентгенологічне дослідження.

Променеві ушкодження легень (ПУЛ) — одне з найбільш клінічно значущих ускладнень променевої терапії (ПТ) при лікуванні об'ємних пухлинних процесів грудної клітки. До категорії пацієнтів, у яких ПТ є необхідним компонентом комбінованого протипухлинного лікування, належать хворі на лімфому Годжкіна. Особливістю проведення у них ПТ вважають багатопільне опромінювання лімфовузлів — середостіння, шийних, над-, підключичних і пахвових, при цьому неминучим є радіаційний вплив на різні відділи легень. За даними деяких авторів, частість ПУЛ при проведенні терапевтичного опромінювання у даної категорії пацієнтів сягає 13–34 % [1–3]. На думку більшості дослідників, головними факторами розвитку ПУЛ є величина сумарної осередкової дози (СОД), великі фракції опромінення (порогова доза 2,67 Гр), значний об'єм легень, що зазнає радіаційного впливу. Толерантність легеневої тканини до дії випромінювання відповідає 30–35 Гр. Використання більших доз зумовлює характер променевих ускладнень легень. Так, останні не виявляються у пацієнтів, які отримали СОД менше 30 Гр. При дозах опромінення 30–35 Гр — вони нечисленні, а коли більше 40 Гр — ускладнення досить часті.

Важливим патогенетичним ланцюгом механізму розвитку ПУЛ є стійке порушення будови та функції капілярів, що призводить до тривалого альвеолярно-капілярного блоку, порушення оксигенації крові, що супроводжується загальною тканинною гіпоксією та гіпертензією в малому колі кровообігу. Фіброзне стовщення стінок дрібних судин та капілярів призводить до звуження їх просвіту, утворення тромбів, набухання, десквамації та проліферації ендотелію. У великих судинах з'являються потовщення та набряк інтими: зони атероматозу і кальцинозу, осередки гіалінозу та фібриноїдного некрозу стінки [4, 5].

Важливе значення мають також процеси, які первинно розвиваються у сполучній тканині [6]. Особливе місце в патогенезі ПУЛ займає торпідне запалення, зумовлене активізацією аутофлори дихальних шляхів при порушенні вентиляції та застійних явищах [7]. У механізмі розвитку пульмонологічних ушкоджень важливу роль відіграють також функціональні та анатомічні зміни бронхіального дерева, що призводять до порушення бронхіальної провідності, зниження пневматизації легень, розвитку ателектазів та приєднання інфекції [8].

Деякі автори вважають, що на тканину легень шкідливо впливають продукти перекисного окиснен-

ня. Викликані ними вторинні зміни компонентів клітини і клітинного вмісту білка протрагують каскад утворення вторинних оксидантних сполук, які через складну взаємодію між цитокінами, факторами росту і самими клітинами активізують фібробласти [9]. Значення цитокінів і їх специфічної активації в розвитку гострої фази променевих пневмонітів є загальновідомим.

Серед ПУЛ прийнято розрізняти променевиї пневмоніт та променевиї фіброз, які клінічно та патогенетично є різними видами патології. Перший розвивається, як правило, в терміни від 1 до 3–6 місяців після курсу ПТ і є, по суті, специфічною реакцією легеневої тканини на випромінювання. Перебіг променевого пневмоніту може бути безсимптомним, визначатися виключно за рентгенологічними ознаками і мати тенденцію до оборотного розвитку у період 6–12 місяців.

Верифікацію післяпроменевих змін легень здійснюють за допомогою комплексного обстеження, яке має включати ретельне клінічне та рентгенологічне дослідження пацієнтів, комп'ютерну томографію, яка входить у план топографічної підготовки до ПТ, бронхоскопію з подальшим динамічним контролем.

Одним з основних методів діагностики ПУЛ є рентгенологічне дослідження з обов'язковим порівнянням рентгенограм після ПТ з вихідними знімками, виконаними до лікування. Клініко-рентгенологічні прояви ПУЛ мають вигляд чітко окресленої патології, яка розвивається внаслідок терапевтичного опромінювання в онкологічних хворих і має часову залежність від термінів проведення ПТ. Однак діагностика цих ускладнень іноді утруднена і вимагає диференціації з пневмонією, прогресуванням онкологічного процесу з утворенням осередкових та інфільтративних змін у легенях, загостренням супутніх хронічних захворювань бронхів і легень.

Променеві пневмоніти підрозділяють на ранні, які виникають у термін до 3 місяців, та пізні, що розвиваються за 3–6 місяців. Клінічні прояви променевих пневмонітів є неспецифічними і зумовлені ступенем тяжкості ускладнень, фазою розвитку патологічного процесу і супутніми захворюваннями.

Метою нашої роботи стало вивчення частоті і особливостей клінічного перебігу променевих пневмонітів у хворих на лімфому Годжкіна при комбінованому хемотерапевтичному лікуванні на досвіді клініки ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ.

Ми взяли до уваги дані обстеження, лікування і наступного спостереження за 85 особами віком 22–58 років, хворими на лімфому Годжкіна. Діагноз було верифіковано гістологічним і імуногістохімічним (у частки пацієнтів) методом та дослідженням біоптату лімфовузла із зони ураження.

Хворим II–IV стадій проводили ПТ після 3–8 курсів ПХТ залежно від стадії захворювання та належності хворого до однієї з прогностичних груп. Програма ПТ передбачала опромінювання зон ураження та субклінічних зон. У 100 % випадків опромінювали медіастинальні, шийні, над- та підключичні

лімфовузли; пахові лімфовузли опромінювали залежно від локалізації процесу. Використовували дистанційну гамма-терапію на апараті РОКУС-АМ дрібним фракціонуванням з разовими дозами 2 Гр 5 разів на тиждень до СОД 36—40 Гр.

У дослідженні були використані клінічні, лабораторні, рентгенологічні та інструментальні методи. Обстеження пацієнтів проводили у терміни 1,5—36,0 місяців після закінчення лікування.

Верифікацію променевих пухлинів у хворих здійснювали комплексним клініко-рентгенологічним та інструментальним дослідженням з подальшим динамічним контролем. Поглиблене терапевтичне дослідження охоплювало ретельне вивчення стану респіраторної та серцево-судинної систем шляхом аналізу скарг пацієнтів, проведення детального об'єктивного обстеження з урахуванням результатів об'єктивних методів досліджень та висновків суміжних спеціалістів. У жодному із спостережень не було перевищення загальноприйнятих толерантних доз опромінення, яке проводили за стандартними методиками, щодо локалізації процесу. Діагноз променевий пухлиніт встановлювали з обов'язковим порівнянням рентгенограм після ПТ з вихідними даними, виконаними до лікування. Переважній більшості хворих проводили комп'ютерну томографію в динаміці на початку та на різних етапах лікування.

Згідно з прийнятою класифікацією променевих легеневоїх змін (SOMA—EORTIC) виділено 4 ступені вираженості променевих пухлинів. Променевий пухлиніт I ступеня в наших спостереженнях діагностовано у 12 з обстежених пацієнтів. Клінічні прояви в них були маловираженими: сухий або малопродуктивний кашель, слабка задишка, зрідка — субфебрилітет, фізикально у хворих відмічали жорстке дихання в зонах ураження. У 7 хворих патологія виявлялася безсимптомною і діагностувалася рентгенологічно. Рентгенологічні зміни характеризувалися посиленням і збагаченням легеневого рисунка за рахунок периферичної та периваскулярної інфільтрації.

Після лікування в усіх випадках спостерігалася ліквідація клінічних проявів процесу та зворотний розвиток рентгенологічних змін у легенях.

Другий ступінь променевих ушкоджень діагностовано у 13 пацієнтів. Клінічна картина пневмоніту II ступеня у 9 з них була більш вираженою: температура тіла підвищувалася до 38°, виникали слабкість, пітливість, сильний кашель з мокротинням, задишка при незначному навантаженні, серцебиття, болі у грудях. Фізикальні дані склалися з притуплення перкуторного звуку над легенями, послаблення з подальшою появою жорсткого дихання, сухих хрипів, ознак дихальної недостатності — тахіпноє, тахікардії. На рентгенограмах виявлялися осередкові тіні з нечіткими контурами, які зливалися між собою, складаючи затемнення. Корені легень були безструктурними.

У частини пацієнтів після проведення медикаментозного лікування на фоні ліквідації клінічних проявів пухлиніту відбувалася регресія осередкових та ін-

фільтративних змін у легенях. Виходом пухлиніту у 6 хворих був променевий фіброз, який розвивався за 4—6 місяців після перенесеного пухлиніту. Рентгенологічно спостерігалися деформація легеневого рисунка, більш чіткі й грубі контури осередкових тіней, безструктурність коренів, фібротичні зміни паренхіми легень.

Третій ступінь вираженості променевих пухлинів діагностовано у 3 пацієнтів. На початкових стадіях розвитку процесу він нагадував II ступінь, однак перебіг його був значно важчим за клінічними проявами.

Клінічні симптоми променевого пухлиніту III ступеня залежали від протяжності та об'єму ушкодження, а також розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи. Спостерігалися виражена задишка при невеликому напруженні, зниження толерантності до навантажень, кашель, втрата апетиту, зменшення маси тіла, загальна слабкість, інтермітуюча лихоманка. Особливістю кашлю при пневмоніті III ступеня було утруднене відходження мокротиння, яке іноді важко корегувалося.

До означених вище симптомів приєднувалися прояви дихальної і серцево-судинної недостатності, інтоксикації. Стан хворих був у більшості випадків середньої тяжкості, в окремих випадках — тяжкий. Осередки затемнення у легенях мали чітку тенденцію до зливання з утворенням масивних інфільтратів у паренхімі легень. Слід відзначити, що у низці випадків чітку межу між II і III ступенями пухлиніту неможливо було провести. Тривалість пухлиніту III ступеня складала 4—6 тижнів і потребувала тривалої медикаментозної і гормональної терапії.

Зворотної рентгенологічної динаміки змін у легенях при III ступені пухлиніту, як правило, не відмічалася: 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.

При розвитку IV ступеня променевих пухлинів переважала симптоматика легеневої та легенево-серцевої недостатності на фоні загальної інтоксикації. Дихальна недостатність проявлялася вираженою задишкою, навіть у спокої, підсилюючись до задухи при незначному фізичному напруженні. Підвищення температури сягало високих цифр: 38,5—39,0°. Хворі скаржилися на серцебиття, болі у грудях, кашель з утрудненим відходженням мокротиння, рясний піт, виражену слабкість. Стан хворих був, як правило, тяжким, з акроціанозом, вираженим тахіпноє. Фізикально виявлялося послаблення дихання, над ураженими частками легень прослуховувалися неспостійні крепітуючі хрипи. Тони серця були приглушеними, з проявами тахікардії. Рентгенологічні зміни відмічалися у вигляді обширної інфільтрації окремих відділів легень з тенденцією до злиття. Променевий пухлиніт IV ступеня розвинувся в 2 хворих. У одному випадку він закінчився смертю хворої, у другому — ускладнення лікували.

З метою вивчення поширеності ураження легеневої тканини у 8 хворих з різними ступенями променевого пухляку було виконано перфузійну пухляку-сцинтиграфію з макроагрегатами альбуміну міченими  $^{99m}\text{Tc}$ , із візуальною оцінкою отриманих даних. На сцинтиграмах легень у 6 хворих отримано нерівномірний розподіл РФП зі зменшенням його накопичення в зонах, відповідних променевому ушкодженню. У 2 хворих з пухляку II–III ступеня відзначено зниження площі зображення однієї з легень на 25–30 % порівняно з другою. В цілому проведення перфузійної пухляку-сцинтиграфії у хворих з променевими пухлякуми показало виражену асиметрію перфузії в легенях за системою а pulmonalis, частіше — в проекції коренів легень.

Для оцінки респіраторної здатності легень хворим з променевими пухлякуми досліджували функцію зовнішнього дихання з визначенням загальноприйнятих показників та комп'ютерною обробкою даних. У більшості випадків при цьому відзначали різного ступеня вираженості рестриктивні або обструктивні порушення та наявність дихальної недостатності, зумовленої ПУЛ.

Загалом променеві пухлякуми ми спостерігали в 36 хворих на лімфому Годжкіна (35,3 %), які отримували ПТ за програмою комбінованого лікування. При аналізі анамнезу хворих із променевими пухлякуми виявлено такі супутні захворювання: у 9 з них — хронічна патологія органів дихання, у 5 — перенесені гострі запальні процеси бронхів та легень, у 7 — часті респіраторні захворювання.

За результатами проведеного дослідження нами запропоновано програму клініко-інструментального обстеження хворих з променевими пухлякуми. Вона охоплює: врахування клінічної семіотики (кашель, задишка, болі у грудях, підвищення температури тіла, ознаки дихальної та серцево-судинної недостатності), рентгенологічне дослідження та комп'ютерну томографію органів грудної клітки, перфузійну пухляку-сцинтиграфію, дослідження функції внутрішнього дихання, лабораторні дослідження, в окремих випадках — бронхоскопію.

Таким чином, у наших дослідженнях променеві пухлякуми зареєстровано у 35,3 % хворих на лімфому Годжкіна, після проведення ПТ за програмою комбінованого хемопроменевого лікування. Вказаний відсоток легневих ускладнень пояснюється опроміненням різних відділів легень, включаючи зону середостіння і коренів легень у СОД 38–40 Гр.

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

Критеріями ризику променевих пухлякуми у хворих на лімфому Годжкіна можуть бути: супутня хронічна патологія органів дихання, перенесені гострі запальні процеси бронхів та легень, виражене об'ємне ураження лімфовузлів середостіння, що потребує збільшення осередкових доз та розширення зон опромінення.

Необхідність ранньої діагностики легневих ускладнень вимагає клініко-рентгенологічного динамічного нагляду за пацієнтами у процесі проведення післяпроменевої терапії фаховими спеціалістами — радіологами і променевими патологами.

## Література

1. Мороз В.А., Гайсенюк Л.О. Променеві пухлякуми в гематологічній практиці // Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2002. – Вип. 11, кн. 2. – С.176–180.
2. Analysis of radiation pneumonitis and radiation-induced lung fibrosis in breast cancer patients after breast conservation treatment / Nishioka A., Ogawa Y., Hamada N. et al. // *Oncol. Rep.* – 1999. – Vol. 6, № 3. – P. 513–517.
3. Villani F., Viviani S., Bonfante V. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 23, № 1. – P. 18–21.
4. Burger A., Loftier H., Bamberg M., Rodemann H.P. // *Int. J. Radiat. Biol.* – 1998. – Vol. 73, № 4. – P. 401–408.
5. Kitamura S. // *Eur. Respir. J.* – 1999. – Vol. 13, № 4. – P. 733–738.
6. Martin C., Romero S., Sanchez-Paya J., Massuti B., Arriero J.M., Hernandez L. // *Eur. Respir. J.* – 1999. – Vol. 13, № 4. – P. 727–732.
7. Risk factors for severe radiation pneumonitis in lung cancer / Makimoto T., Tsuchiga S., Hayakawa et al. // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 29, № 4. – P. 192–197.
8. Мороз В.А., Свиначенко А.В., Толкачов Ю.А. // УРЖ. – 1998. – Т. VI, вип. 1. – С. 48–51.
9. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия ионизирующих излучений. – М.: Медицина, 1991. – 464 с.

О.О. Галай, Б.Т. Білінський<sup>1</sup>, В.А. Дукач<sup>1</sup>, Ю.М. Стернюк<sup>1</sup>, О.В. Тріль, О.О. Шаповалов

Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр,

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

**Порівняльна оцінка три- і п'ятирічних результатів хірургічного, комбінованого, променевого і хемопроменевого методів лікування у хворих на рак слизової порожнини рота з III–IV стадіями**

**Comparative assessment of three- and five-year results of surgical, combination and chemoradiation methods of treatment in patients with stage III-IV oral mucosa cancer**

*Summary.* The results of 3- and 5-year survival of 336 patients with stage III-IV oral mucosa cancer, T2–4N0–3M0, are analyzed. Combination treatment is most effective with surgery and irradiation. Low levels of total 3- and 5-year survival, 12.8 and 7.5 %, respectively suggest the necessity of improvement of the existing methods of treatment.

*Key words:* oral mucosa cancer, treatment results.