

нічним і депресивним синдромами, поліневропатією, вегетативною дистонією).

У нашій попередній роботі [7] ми відзначили ефективний метод застосування великих доз мексидолу для лікування променевих уражень нервової системи (до 400 мг в/м до 20 днів з наступним тривалим прийомом усередину). Наші подальші спостереження підтвердили дану високу ефективність для лікування і паранеопластичних синдромів [7–9].

Як бачимо з викладеного, низка паранеопластичних неврологічних синдромів, а також зміна нервової системи при променевої терапії є ідентичними, і променевої вплив посилює ці синдроми.

Отже ми вважаємо важливим при проведенні променевої терапії максимально враховувати динаміку цих синдромів, а також призначення терапії, спрямованої на їх нормалізацію до і під час проведення курсів променевого впливу на онкологічний процес.

Література

1. Darnell R.B., Posner J.B. // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 1543–1554.
2. Rotak L.A., Harati Y.: *Neuroimmunology for the Clinician.* Boston, Butterworth-Heinemann, 1997.
3. Дуглас Филдз. *Другая часть мозга // Нейробиол.* — 2004. — № 7.
4. Lechtenberg R.: *Handbook of Cerebellar Diseases.* New York, Marcel Dekker, 1993.
5. Adams R.D., Victor M., Ropper A.H.: *Principles of Neurology, 6th ed.* New York, McGraw-Hill, 1997.
6. Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessell T.M.: *Principles of Neural Science, 4th ed.* New York, McGraw-Hill, 2000.
7. Дубенко Є.Г., Кулініч Г.В. // *УРЖ.* — 2008. — Т. XVI, вип. 2. — С. 212–216.
8. Терехова О.В., Пасова О.В. // *Бюл. експерим. биол. и мед.* — 2006. — Приложение 1. — С. 144–147.
9. Цыб А.Ф., Крикунова Л.И. и др. // *Там же.* — С. 204–207.

Ю.В. Думанський, Н.Г. Семікоз, Н.Г. Куква, М.Л. Тараненко, В.В. Комендант, Р.В. Іщенко

ККЛПЗ «Донецький обласний протипухлинний центр»,

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Варіанти паліативного лікування метастазів у печінку

Variants of palliative treatment of liver metastases

Summary. The variants of palliative treatment of metastases to the liver are discussed. It was established that irradiation of the liver region with the suggested technique did not cause radiation reactions and complications associated with radiation lesion of the organ

Key words: metastases, palliative treatment, liver.

Резюме. Рассмотрены варианты паллиативного лечения метастазов в печень. Установлено, что при облучении зоны печени по предложенной методике практически не наблюдается лучевых реакций и осложнений, связанных с радиационным поражением органа.

Ключевые слова: метастазы, паллиативное лечение, печень.

Ключові слова: метастази, паліативне лікування, печінка.

Метастази в печінку виявляються у третини хворих зі злоякісними пухлинами й особливо часто — при новоутворах шлунково-кишкового тракту. За даними літератури, середня тривалість життя хворих, які не одержували спеціального лікування, складає близько 75 днів. Однорічне виживання відзначено у 6,6 %, а дворічний термін пережили лише 0,8 % хворих [1].

Найпоширенішим методом лікування метастазів у печінку є хемотерапія (ХТ), яка дозволяє домогтися суб'єктивного ефекту в 10–14 % хворих. При цьому середня тривалість життя становить 7–9 міс. До недоліків методу слід віднести відносно високу вартість, погану переносність та малу ефективність [1].

У хемотерапії метастатичного ураження печінки останніми роками зроблені чималі успіхи, пов'язані із широким застосуванням у клінічній практиці нових високоефективних хемопрепаратів (оксаліплатин, іринотекан, томудекс, капецитабін), однак найбільш вивченою локалізацією залишається колоректальний рак (КР).

Очевидно, що введення в клінічну практику цих препаратів дозволило дещо збільшити ефективність ХТ метастатичного ураження печінки. З'явилася можливість проведення II лінії ХТ і тим самим збільшення часу контролю над хворобою. Досі не втратив своєї ролі і 5-фторурацил. Поряд з цим тривалість життя хворих збільшилася незначно, 5-річне виживання залишається низьким (не більше 5 %) [2].

Променева терапія (ПТ) є одним із ефективних методів лікування, які дозволяють поліпшити якість життя хворих з метастатичними ураженнями печінки за рахунок зменшення вираженості їх симптомів [1]. Сьогодні дистанційна променева терапія (ДПТ) — це найбільш доступний і простий, у технічному плані, метод, який навіть при множинних метастазах у печінку у деяких хворих дозволяє одержати певний позитивний ефект у вигляді не тільки зменшення вираженості симптомів захворювання, але й збільшення тривалості життя.

Про стандарти лікування метастатичних уражень печінки, а також про доцільність використання ПТ досі немає єдиної думки.

Сьогодні широкому використанню ДПТ у лікуванні метастазів пухлини перешкоджає побоювання викликати променеве ушкодження печінки.

Так, деякі дослідники відзначають появу гепатиту при опроміненні печінки в дозі 40 Гр у 3 із 4 хворих [3]. Багато лікарів загальної практики і навіть багато онкологів ставляться до пацієнтів із вторинним пухлинним ураженням печінки як до первинно інкурабельних хворих, яким проводять тільки симптоматичну терапію. Інші ж автори повідомляють про успішне застосування ПТ у хворих з метастазами пухлини в печінку [1]. Наприклад, було повідомлення про лікування метастазів у печінку з урахуванням патогенетичних основ променевого ушкодження. Дистанційне опромінення застосовували в поєднанні

з варфарином [4]. При такому варіанті опромінення автори не спостерігали розвитку променевого гепатитів при сумарних дозах тотального опромінення від 30 до 50 Гр.

Найчастіше причиною метастазів у печінку є новоутвори шлунково-кишкового тракту, потім — пухлини грудної залози, легені. За гістологічною структурою найчастіше метастатичне ураження має будову аденокарциноми.

Для вторинних уражень печінки характерні множинні метастатичні вузли. Тотальне ураження печінки реєструється у 75 % спостережень, поодинокі метастази — у 16 %, а солітарні — лише у 9 % хворих [4]. У літературі мало місце повідомлення про коопероване дослідження, в якому при солітарних метастазах печінку опромінювали в дозі 30,0–30,4 Гр за 15–19 фракцій і додатково — у дозі 20 Гр прицільно на уражену ділянку. При множинних осередках ураження сумарна доза на весь об'єм печінки становила 21–37 Гр і проводилася за 7–15 фракцій. У результаті проведення ПТ за такою методикою у 55 % хворих досягнуто зменшення болів, у 49 % — нудоти, в 45 % — зниження температури тіла, у 33 % — зменшення асцити, поліпшення апетиту відзначили 28 % осіб, а в 27 % зменшилася жовтяниця. При цьому в жодного хворого лікування не ускладнилося розвитком променевого гепатиту [1].

Ми знайшли ряд повідомлень про комбінацію хемо- і променевої терапії при лікуванні метастазів у печінку. Так, Sherman і співавт. провели ДПТ 50 хворим з метастазами різних новоутворів у печінку [6]. У 31 з них її поєднували із ХТ. У результаті опромінення в разовій дозі 3 Гр і сумарною — 21–40 Гр у 21 хворого був отриманий добрий безпосередній результат у вигляді зникнення клінічних проявів ураження і в 22 ефект оцінений як задовільний. Хворі з добрим ефектом у середньому жили 9 міс., із задовільним — 5, а при відсутності ефекту — 1 місяць.

Метою нашого дослідження стала розробка та впровадження в клінічну практику програми комплексного паліативного лікування хворих з метастатичним ураженням печінки і вивчення безпосередніх і віддалених результатів цього лікування.

У Донецькому обласному протипухлинному центрі проліковано 68 хворих на рак різних локалізацій. До контрольної групи ввійшли пацієнти, яким було проведено 2–3 курси ПХТ із наступним курсом ПТ (27 чол.). Дослідну групу склав 41 хворий, де комплексна терапія складалася з ендолімфатичної хемотерапії (ЕЛХТ) — 2–3 курси і ПТ.

Променеву терапію ми проводили в режимі суперфракціонування дози: 2 рази на день з РОД — 1 Гр, через 4 години. Сеанс ПТ проводили за такою схемою: зранку з переднього поля опромінювали зону печінки в дозі 0,1 Гр, потім 3-хвилинна перерва, і з того ж переднього поля опромінювали печінку в дозі 0,4 Гр, із заднього поля — 0,5 Гр. Через 4 години печінку

опромінювали із заднього поля в дозі 0,1 Гр, потім 3-хвилинна перерва, потім 0,4 Гр на зону печінки із заднього поля і 0,5 Гр на зону печінки з переднього поля. Опромінення проводили до СОД — 30 Гр. Поля опромінення вибирали після топографічної підготовки хворого на підставі даних КТ, рентгенологічних та ультразвукових досліджень.

Уже до середини курсу в 36,7 % пацієнтів зникли больові відчуття, поліпшився загальний стан, у 81,9 % — до кінця курсу променевої терапії намітилася тенденція до нормалізації рівнів біохемічних показників.

У жодного хворого ми не спостерігали проявів променевої реакції та ускладнень у вигляді променевого гепатитів, ушкоджень органів шлунково-кишкового тракту, які потрапляють у зону опромінення.

У 18,9 % випадків ми спостерігали загальні променеві реакції організму у вигляді лейкопенії й анемії, які купірувалися проведенням гемостимулювальної терапії і не вимагали переривання курсу ПТ. Усім хворим проводили гепатопротекторну терапію: ліволин, есенціале, карсил, гептрал, лівоном.

Середня тривалість життя хворих склала 7–9 міс. після закінчення курсу ПТ на зону печінки. Слід підкреслити, що причиною смерті 18,9 % хворих стало не метастатичне ураження печінки та, як наслідок, печінкова недостатність, а генералізація первинного пухлинного процесу і метастази в легені та головний мозок [5].

За інших рівних умов, відзначені переваги поєднання ЕЛХТ з курсом ПТ у порівнянні з іншими способами введення хемопрепаратів з наступною ПТ при метастазах у печінку: середня тривалість життя (СТЖ) хворих з метастазами в печінку при проведенні ЕЛХТ з ПТ дорівнює $1,96 \pm 0,40$ року, тоді як при системній ПХТ + ПТ — $1,31 \pm 0,35$ року.

З ускладнень ЕЛХТ у дослідній групі були виявлені: хемічні дерматити різного ступеня вираженості — у 2 (6,44 %) хворих, лейкопенія I стадії — в 1 (3,22 %) хворої. Ступінь вираженості токсичних проявів ХТ був незначним, що відповідало 1–2 ступеню за шкалою ВООЗ (1997).

Середній період ремісії після закінчення паліативного лікування, який включає ЕЛХТ + ПТ, у хворих дослідної групи склав 0,41 року. При цьому однорічне виживання склало $57,1 \pm 8,3$ %, дворічне — $34,3 \pm 8,8$ % і трирічне виживання, відповідно, — $25,1 \pm 8,9$ %.

Поряд з цим, у контрольній групі період ремісії при проведенні системної ПХТ + ПТ склав 0,25 року. При цьому однорічне виживання склало $39,6 \pm 7,3$ %, дворічне — $24,3 \pm 6,8$ % і трирічне — $5,1 \pm 1,2$ %.

Таким чином, майже у 82 % хворих з метастатичним ураженням печінки ПТ дозволила одержати виражений симптоматичний ефект, який включає корекцію рівня біохемічних показників.

Установлено, що при опроміненні зони печінки за

запропонованою методикою практично не спостерігається променеви реакції та ускладнень, пов'язаних з радіаційним ураженням органа.

Променева лікування може бути використано навіть при значних порушеннях функції печінки, тобто у тих випадках, коли хемотерапія протипоказана.

Поєднання ЕЛХТ з ПТ більш ефективно порівняно з системною ПХТ з наступною ПТ. Виражається це у поліпшенні віддалених результатів лікування хворих з метастатичним ураженням печінки.

Література

1. Щербенко О.И. // *Мед. радиол.* — 1986. — № 1. — С. 53–58.
2. Гранов А.М., Борисов А.Е. // *Хирург.* — 1986. — № 4. — С. 80–86.
3. Ingold G.A., Rebol G.B., Kaplan N.S. et al. // *Amer. Roentgenol.* — 1965. — Vol. 93. — P. 200–208.
4. Комов Д.В., Роцин Е.М. // *Вопр. онкол.* — 1984. — № 6.
5. Lightdale C.G., Wasserg, Coleman M. et al. // *Cancer (Philad.)*. — 1979. — Vol. 43. — P. 174–181.
6. Семікоз Н.Г., Тараненко М.Л., Куква Н.Г. // *УРЖ.* — 2007. — Т. XV, вип. 2. — С. 185–186.

Е.А. Дьоміна¹, В.С. Іванкова²

¹ Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України, Київ,

² ДУ «Національний інститут раку», Київ

Генетичні основи розвитку радіогенних пухлин та деякі аспекти їх променевої терапії

Genetic foundation of radiogenic tumor development and some aspects of their radiation therapy

Summary. The role of instability of human cell genome in initiation of radiation cancerogenesis was analyzed. Genetic predisposition of individuals to high radiationsensitivity in combination with reduced reparative capabilities of the cells, organism reactivity, changes in cellular and humoral immunity promote by an order of magnitude greater risk of cancerogenesis.

Key words: genetic foundation of development, radiogenic tumors, radiation therapy.

Резюме. Проаналізована ведуча роль нестабільності геному кліток человека в инициации радиационного канцерогенеза. Генетическая предрасположенность индивидуума к высокой радиационной чувствительности в сочетании со сниженными репаративными возможностями клеток, реактивностью организма, изменениями клеточного и гуморального иммунитета способствует повышению канцерогенного риска примерно на порядок.

Ключевые слова: генетические основы развития, радиогенные опухоли, лучевая терапия.

Ключові слова: генетичні основи розвитку, радіогенні пухлини, променева терапія.

У наш час досягнуто значного прогресу в розумінні механізму канцерогенезу, зокрема й радіаційного. Накопичено великий масив фактичних даних, що свідчать про визначальну роль у розвитку раку змін генетичного матеріалу клітин.

Рак — генетично детерміноване захворювання, яке виникає внаслідок порушення нормальної регуляції росту клітин під впливом найрізноманітніших мутацій.

Більшість пухлин індукується виключно мутаціями у соматичних клітинах, проте деякі види раку можуть бути зумовлені спадковими мутаціями, тобто такими, що передаються статевими клітинами від покоління до покоління [1]. Спадкові пухлини, детерміновані одним геном, складають всього 5,0–7,0 %, а основна частина — це мультифакторіальні пухлини, які розвиваються під впливом генетичних і зовнішньосередовищних факторів, зокрема радіаційних. Розвиток пухлини розпочинається з ініціюючої мутації, що порушує механізми регуляції розмноження клітин. Залежно від типу клітини ініціююча мутація може експресуватися відразу чи після латентного періоду. Стадія прогресії — набуття інвазивності, тобто властивості пухлинних клітин проростати в навколишню нормальну тканину, порушуючи її функції. Набуття інвазивності потребує додаткових мутацій. І, нарешті, останньою стадією у прогресії новоутвору є метастазування — міграція клітин початкової пухлини і утворення вторинних пухлин. Прогресія пухлини — багатоступінчастий процес і для розвитку метастазів необхідне нагромадження ще кількох соматичних мутацій. Більшість видів раку мають клональне походження, тобто розвиваються з поодинокі аномальної клітини. Такий механізм властивий для ініціюючої мутації. В міру того, як у первинній пухлині, клональний за походженням, розвивається генетична нестабільність, у різних пухлинних клітинах можуть виникати вторинні мутації, що у подальшому ускладнює проведення протипухлинної терапії. Вторинні мутації є результатом генетичної нестабільності, яка виникає внаслідок втрати контролю над реплікацією або репарацією ДНК. Мутації в генах, що контролюють репарацію ДНК, можуть також втягуватись у процес ініціації або прогресії пухлини.

Зміна умов функціонування геному, зниження ефективності репараційних процесів підвищує відповідно рівень генетичної нестабільності, прояви якої різні — від підвищеної мутабельності окремих генів до порушення розвитку цілого організму [2]. Із збільшенням нестабільності геному пов'язують накопичення мутацій у генах, які контролюють клітинний ріст чи клітинну загибель, підвищення частоти хромосомних перебудов у пухлинних клітинах [3].

Таким чином, розвиток раку супроводжується акумуляцією генетичних змін, ранньою ознакою яких є нестабільність геному. Геномні порушення детермінують і моделюють зловиякісний фенотип, метастатичний потенціал, швидкість прогресії пухлини та резистентність до протипухлинної терапії. Загальним і характерним для прогресії пухлинного росту є підвищення генетичної гетерогенності незалежно від етіологічного фактора малігнізації.

Існують два основних класи генів, що відповідають за ініціацію раку, проте механізми їх участі у зловиякісній трансформації клітин прямо протилежні. Перші — це онкогени чи гени прискорення росту, мутації в яких проявляються фенотипічно як домінантні. Тобто мутантний онкоген стимулює безперервний ріст клітин, незважаючи на присутність нормальної алелі. У нормі