

$X_1-52,4; X_2-1,7; X_3-76,7; X_4-188,6; X_5-666,6; X_6-1,6; X_7-176,0;$   
 $X_8-1746,4; X_9-10,3; X_{10}-134,2; X_{11}-4,0; X_{12}-60,7; X_{13}-24,9; X_{14}-2,4;$   
 $X_{15}-4,1; X_{16}-5,7; X_{17}-59,0; X_{18}-12,8; X_{19}-4,2;$   
 $X_{20}-12,9; X_{21}-5,3;$   
 $X_{22}-1,7.$

За допомогою одержаного рівняння можливо обчислити тривалість життя конкретного хворого.

*Приклад:*

Ш., 37 років, у квітні 1986 року госпіталізовано до ДОКОД з діагнозом рак шлунка T4NXMXG3 для комбінованого лікування. Перед операцією проведено курс ПТ, СОД на шлунок і регіонарні лімфатичні вузли — 31,7 Гр за 8 фракцій (71 од. ЧДФ), що відповідає 42 Гр класичного фракціонування. Через 3 тижні виконано оперативне втручання, в результаті якого виявлено тотальне ураження шлунка, пухлина поширювалася на черевну стінку, метастази в регіонарних лімфатичних вузлах. Випадок визнаний нерезектабельним. Клінічний діагноз після пробної операції: Рак шлунка IVст. IV кл. гр. За допомогою одержаного рівняння вираховано передбачувану тривалість життя хворого.

$$y/x = 6,4 + 0,05 \cdot 37 - 0,05 \cdot 2 - 0,02 \cdot 71 + 0,0003 \cdot 135 + 0,0001 \cdot 569 + 0,17 \cdot 0,133 + 0,0003 \cdot 52 + 0 \cdot 1746 + 0,04 \cdot 10,3 + 0,02 \cdot 180 + 0,63 \cdot 4,8 - 0,04 \cdot 65 - 0,07 \cdot 13 - 0,02 \cdot 1 - 0,76 \cdot 4,8 + 0,05 \cdot 4 - 0,07 \cdot 66 + 0,05 \cdot 15 - 0,0002 \cdot 3 - 0,06 \cdot 19 - 0,38 \cdot 4,9 + 0,1 \cdot 1,8 = 0,21.$$

Отже, хворий має прожити 0,21 року (2,5 місяця). Фактично він прожив 0,25 року (3 місяці).

Підрахунки індивідуального прогнозу у 68 пацієнтів за допомогою лінійного регресивного рівняння показали, що вони майже не відрізняються від фактичної тривалості життя:  $8,70 \pm 0,87$  місяця і  $7,70 \pm 0,64$  відповідно.

Таким чином, аналіз виживаності хворих з нерезектабельним раком шлунка, які одержали ПТ, виявив, що тривалість їх життя вірогідно ( $p < 0,001$ ) вища, ніж у тих, які не отримували ПТ. Збільшення СОД до 54 Гр за ЧДФ, яка майже дорівнює канцероцидній, дозволило позитивно ( $p < 0,001$ ) вплинути на тривалість життя.

За допомогою програми «Прогноз» можливо з великою вірогідністю визначити тривалість життя конкретного хворого.

### Література

1. Попович А.Ю., Бондар В.Г., Заика А.И. // *Международ. мед. журн.* — 2002. — № 4. — С. 118–122.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. // *Вест. РОНЦ им. Н.И. Блохина.* — 2006. — Т. 17, № 3 (прил.1).
3. Харченко Н.В., Старинский В.В., Петрова Г.В. и др. // *Рос. онкол. журн.* — 2002. — № 4 — С. 37–40.
4. Волков Н.В., Моисеенко В.М. // *Вопр. онкол.* — 2007. — Т. 53, № 4. — С. 383–392.

5. Gusehieri A., Weeden S., Filding J. et al. // *Brit. j. cancer.* — 1999. — Vol. 79. — P. 1522–1530.
6. Borch K., Jousson B., Torpila E. et al. // *Brit. J. Surg.* — 2000. — Vol. 87. — P. 1522–1530.
7. Хворостенко М.І., Федякін О.І., Жукова Л.Г., Хворостенко Ю.М. // *Промен. діагност., промен. тер.* — 2005. — № 4. — С. 62–65.
8. Литтл Р.Дж.А., Рубин Д.Б. *Статистический анализ данных с пропусками* / Пер. с англ. — М.: Фин. и статист., 1990. — 336 С. ил. (Математико-статистические методы за рубежом).

А.В. Чернобай

Українська медична стоматологічна академія, Полтава

### Перспективи хемопроменевої терапії в комплексному лікуванні злоякісних новоутворів

### Prospects of chemoradiation therapy in complex treatment for malignant neoplasms

**Summary.** The authors review the achievements of combined use of drug and radiation cytostatic therapy as well as main directions in development of chemoradiation therapy at treatment of solid tumors of main localizations.

**Key words:** malignant neoplasms, chemoradiation cytostatic therapy.

**Резюме.** В статті представлений огляд досягнень спільного застосування медикаментозної та лучової цитостатическої терапії, а також основні напрями розвитку хіміолучевої терапії при лікуванні солідних опухолей основних локалізацій.

**Ключові слова:** злоякісні новоутворення, хіміолучева цитостатическа терапія.

**Ключові слова:** злоякісні новоутвори, хемопроменева цитостатична терапія.

Сьогодні відзначається тенденція до активізації наукових досліджень і практичного використання променевої і комбінованої терапії як у нашій країні, так і за кордоном. Це пов'язано, перш за все, з усвідомленням того факту, що тільки хірургічне втручання не дозволяє домогтися прийнятних результатів з урахуванням великої кількості онкологічних хворих із III–IV стадіями захворювання. Так, наприклад, в Україні за даними канцер-реєстру за 2004–2007 рр., із 63 % радикально пролікованих хворих комбіноване та комплексне лікування отримали тільки 31,5 % [1]. Такі рівні не можна визнати задовільними, з огляду на велику питому вагу місцево-поширених і генералізованих форм онкологічної патології. Незважаючи на велику кількість регіональних, національних, міжнародних, зокрема і так званих «золотих» стандартів лікування, одні й ті ж самі результати в більшості випадків можуть бути досягнуті завдяки найрізноманітнішим комбінаціям лікувальних методик [2, 3].

Важливою характеристикою будь-якої цитостатическої дії, включаючи радіотерапію, є її біодоступність. Вона може бути обмежена через знижену васкуляризацію пухлини, наявність гематоенцефалітичного бар'єру, променевого або післяопераційного фіброзу тканин тощо. В цьому випадку можуть виявитися

корисними нетрадиційні режими фракціонування, скорочення термінів між операцією і консервативною терапією, використання одночасної хемопроменевої терапії. Вельми значною проблемою є нечутливість пухлини до лікування, зумовлена початковою, а також набутою резистентністю або наявністю гіпоксичних клітин. Подолати цю ситуацію можна за допомогою комбінації різних цитостатичних агентів, одночасною або альтернуючою хемопроменевою терапією, збільшенням разової осередкової дози і використанням радіосенсибілізаторів. Прискорена проліферація пухлини, значне місцеве поширення і потенція до метастазування диктують необхідність прискореної одночасної або послідовної хемопроменевої дії з вельми бажаним денним дробленням поглинутої дози. Несприятливо впливає на результати й неможливість проведення активного лікування через виражені токсичні прояви і (або) наявність супутніх захворювань, вікових змін [3, 4].

Слід особливо відзначити, що при проведенні одночасної комбінованої терапії необхідно уникати призначення протипухлинних антибіотиків (адриабластин, фарморубіцин та ін.), які потенціюють ушкодження нормальних тканин, і препаратів з відомо вираженим токсичним впливом на органи, в зоні променевої дії. Останнє особливо важливо при великому об'ємі опромінення «критичного» органа або тканини.

Більшість солідних пухлин досить стійка до опромінювання. Сьогодні клінічна радіологія має в своєму розпорядженні великий досвід використання радіосенсибілізаторів, зокрема гіпербаричної оксигенації, електронакцепторних сполук (метронідазол, мізонідазол та ін.), локальної гіпертермії, а також схем нетрадиційного фракціонування дози [3]. Крім того, багато хемопрепаратів крім безпосередньої ушкоджувальної дії на пухлинні клітини справляють радіосенсибілізуючий або потенціюючий ефект.

При відборі хемопрепаратів для поєднання з променевою терапією орієнтуються, по-перше, на біологічні параметри пухлин, що визначають їх стійкість до опромінювання, а по-друге, на механізм дії препарату, що дозволяє в тій чи іншій мірі подолати цю резистентність [5].

На сучасному етапі накопичено значний клінічний досвід застосування комбінації променевого і медикаментозного методів при органозберігальному лікуванні у хворих, які страждають від різних форм злоякісних пухлин. Перші значні успіхи комбінованої хемопроменевої терапії були одержані в 70-ті рр. при лікуванні лімфогранулематозу, спочатку генералізованих форм, а потім і локальних стадій, що принципово змінило підходи до лікування цього захворювання. Багаторічний досвід радикальної ПТ з опромінюванням усіх лімфатичних колекторів практично закінчився, оскільки комбінація променевої дії з медикаментозними засобами в різних поєднаннях дозволила значно

знизити інтегральну дозу опромінювання, зменшити об'єм опромінюваних тканин, зберігти резерви кровотворення і функцію неуражених лімфатичних вузлів, а також редукувати дозу ПТ на осередки ураження. В результаті цього значно зменшилися віддалені негативні наслідки ПТ при вираженому зростанні випадків тривалого безрецидивного перебігу захворювання. При цьому (при I–IIA стадіях хвороби) загальна 5-річна виживаність збільшилася до (94 % порівняно з 86 %) і значно поліпшилися рівні показників 5-річної безрецидивної виживаності (86 і 61 % відповідно) [2, 6–8].

Комбінація променевого і медикаментозного методів у поєднанні з консервативною хірургією широко застосовується при раці грудної залози (РГЗ). Для цієї локалізації існують численні варіанти і комбінації лікувальних дій, що може стати темою спеціальної публікації.

При РГЗ, як і при більшості злоякісних новоутворів, існує два основні принципи дії: місцево-регіонарний і системний. Операція і ПТ забезпечують лікування первинної пухлини, але не можуть впливати на віддалені метастази. Оскільки основним видом хірургічного лікування ранніх форм РГЗ стало виконання органозберігальних оперативних утручань, як обов'язкове прийняте включення до комплексу терапевтичних дій післяопераційної променевої терапії. Це дозволило знизити частоту місцевих рецидивів з 8,2 до 2,6 %, проте 5-річний безрецидивний перебіг захворювання не перевищував 87 % [9, 10]. Це свідчить на користь концепції, що «клінічно ранній» РГЗ може бути «біологічно пізнім» з прихованою дисемінацією пухлинного процесу, що і лягло в основу ад'ювантної терапії [9].

При місцево-поширеному РГЗ широко застосовують неoad'ювантну терапію з використанням системної медикаментозної і локально-регіонарної ПТ. Збереження грудної залози при місцево-поширеному процесі тривалий час вважалося недоцільним. Останніми роками з'явилися роботи, які доводять можливість виконання консервативної хірургії при пухлинах початково великого розміру після ефективної неoad'ювантної хемопроменевої терапії, тобто органозберігальне лікування з хемопроменевою терапією є безпечною альтернативою мастектомії при місцево-поширеному РГЗ [9]. Підтверджують цю концепцію і дані [9], коли при вузлових формах місцево-поширеного РГЗ (T2–3) після успішного неoad'ювантного хемопроменевого лікування і зменшення пухлини до 2 см виконували секторальну резекцію з позитивними результатами: 5-річна загальна і безрецидивна виживаність дорівнювала 83 і 21 %, відповідно [11].

Більшість солідних пухлин інших локалізацій має меншу чутливість до основних протипухлинних препаратів і доповнення ними променевої терапії мало

змінювало ситуацію. Так, при саркомах м'яких тканин основним видом лікування залишається хірургічний або комбінований (з ПТ) метод [3].

Останніми роками з розширенням арсеналу лікарських засобів ситуація помітно змінюється. Особливо це простежується в тактичних підходах до лікування багатьох пухлин голови і шиї. Препарати з цитостатичним ефектом при пухлинах голови та шиї водночас найбільш широко використовувані і в режимі поліхемотерапії в поєднанні з опромінюванням — це похідні платини (цисплатин, карбоплатин), 5-фторурацил, блеомицин, метотрексат. Ці засоби і зараз залишаються основними в комплексному лікуванні раку голови і шиї. Останнім часом у комбінації все частіше включають таксани. При численних клінічних дослідженнях очевидної переваги якоїсь певної схеми поліхемотерапії або одного препарату поки не виявлено. Не склалося ще і єдиної думки про одночасне або послідовне застосування хемотерапії і опромінювання, хоч і з'являються окремі повідомлення про переважне, з погляду теоретичного обґрунтування, одночасне застосування обох методів [12, 13].

Хемопротерапія пухлин голови і шиї використовується як самостійний метод з можливістю досягнення 3-річної виживаності від 50 до 70 %, а також у поєднанні з операцією як неоад'ювантне і ад'ювантне лікування. Неоад'ювантна хемопротерапія раку порожнини рота із застосуванням схеми: таксол в поєднанні з ПТ (СОД 40 Гр) дозволила одержати регресію пухлини у 83 % хворих із стадією Т2–3, з 3-річним безрецидивним виживанням [12–14].

У численних публікаціях останніх років [15, 16] про інвазивний рак сечового міхура досить чітко простежується тенденція можливості органозберігального лікування за умов правильної комбінації консервативної хірургії, опромінювання і хемотерапії, що дозволяє добитися збереження нормальної функції міхура у 50–70 % хворих.

Аналіз еволюції методів терапії інвазивного раку сечового міхура показує, що навіть після радикальної цистектомії виживаність не перевищує 50 % [15, 16]. Комбінація консервативної хірургії тільки з ПТ мало змінює ситуацію. В окремих випадках інвазивного раку з виконанням ТУР надалі тільки комбінація променевої і медикаментозної терапії дозволяє отримати задовільні результати. Протерапія, яка дотепер залишається стандартом лікування інвазивного раку сечового міхура в країнах Північної і Східної Європи, дозволяє добитися стійкого виживання приблизно у 30 % хворих. Медикаментозна терапія з використанням найбільш ефективних комбінацій цисплатину, метотрексату, вінбластину+доксорубіцину (МСV, МVАС) дозволяє одержати повну регресію пухлини у 32–37 % хворих [15, 16]. Поширилися індукційна терапія за схемами МCV, МVАС, 5-фторурацил з цисплатиною, цисплатин в поєднанні з різними варіантами ПТ. Найбільш ефективною вважається така лікувальна тактика: курс МCV з

подальшою 4-тижневою променевою терапією на сечовий міхур і лімфовузли таза в СОД 40 Гр на фоні введення цисплатину 70 мг/м<sup>2</sup> в дні 0 і 21. У 53 % хворих одержана повна регресія пухлини. При стадії Т2 5 років без рецидиву живі 68 %, а при стадії Т3 — 53 % хворих із функціонуючим сечовим міхуром [15].

Отже, інвазивний рак сечового міхура є ще однією локалізацією, де при правильному відборі пацієнтів можна за допомогою хемопротерапії або її поєднання з консервативною хірургією отримати результати, аналогічні цистектомії [15].

Сьогодні неможливо уявити лікування місцево-поширених злоякісних новоутворів шлунково-кишкового тракту без застосування ПТ. Зокрема, це стосується пухлин стравоходу, прямої кишки, анального каналу. Цей метод уже протягом 50 років використовується як складова частина комбінованого і комплексного лікування. Існують варіанти доопераційного або післяопераційного опромінювання із застосуванням інтенсивних та дрібнофракційних методик. Застосування ПТ поліпшує безпосередні результати (підвищує резектабельність) за даними різних авторів на 9–25 %, але при цьому мало впливає на 3- та 5-річну виживаність [4, 17, 18]. Тому застосування системної медикаментозної терапії в неоад'ювантному режимі (або одночасно з опроміненням) може значно поліпшити віддалені результати лікування [17].

Важко переоцінити значення ПТ при лікуванні злоякісних новоутворів жіночих статевих органів. На початкових стадіях (Т1а-б) застосування тільки опромінювання (рак шийки матки, рак вульви) дозволяє добитися повного вилікування. Але при місцево-поширених новоутворах (стадії Т2В — Т3В) використання тільки ПТ практично завжди буває недостатнім. Тому останнім часом все частіше використовується поєднання медикаментозної (індукційної або одночасної) терапії з опромінюванням. Якщо раніше це були експериментальні роботи, то сьогодні хемопротерапія пухлин цих локалізацій стабільно ввійшла до рекомендацій та стандартів лікувальних заходів [18].

Таким чином, для більшості солідних місцево-поширених пухлин основною стратегією на першому етапі виступає хемопротерапія, яка при високій чутливості для деяких пухлин (рак гортані, гортаноглотки, слизової ротової порожнини, сечового міхура, шийки матки, анального каналу) може бути продовжена як самостійне консервативне органозберігальне лікування. Для інших, менш чутливих пухлин, цей варіант лікування може виступити як неоад'ювантна терапія з подальшою операцією, що в результаті сприяє збільшенню тривалості життя хворих порівняно з комбінованим лікуванням.

Питання про оптимальну послідовність медикаментозного і променевого компонента остаточно поки не вирішене. Найбільш доцільною може бути індуктивна медикаментозна терапія з максимально наближенням за терміном опромінюванням або паралельним застосуванням лікарських препаратів з іонізуючим

випроміненням в розрахунок не тільки на просту суму ефекту, а і на можливу потенціуючу дію, хоча це може супроводжуватися почастишенням і посиленням ступеня місцевих променевої реакції.

Нові експериментальні дані про посилення в деяких пухлинах функціональних проявів механізмів лікарської стійкості після дії іонізуючих випромінень підтверджують доцільність застосування медикаментозного методу водночас з опромінюванням або до нього.

Узагалі, можна резюмувати, що розвиток методик одночасної і послідовної хемопроменевої терапії на сучасному етапі є вельми багатообіцяючим, особливо при системних процесах, місцево-поширених і резистентних до лікування пухлинах. Вибір оптимального індивідуального консервативного лікування для кожного хворого вимагає мультидисциплінарного підходу. Ймовірно, що хемопроменева терапія згодом відіграватиме домінуючу роль у лікуванні онкологічних хворих.

### Література

1. Бюлетень нац. канцер-реєстру України № 8. — К., 2007. — 94 с.
2. Байсоголов Г.Д., Шахтарина С. В. Место лучевой терапии в лечении лимфогранулематоза. Новые технологии в радиационной онкологии // Мед. физика. — Обнинск, 1997. — № 11. — С. 17.
3. Ткачев С.И. Сочетанное применение лучевой терапии и локальной гипертермии в лечении местно-распространенных новообразований: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1994.
4. Gastrointestinal Tumor Study Group. // Cancer. — 1985. — Vol. 56. — P. 2563–2568.
5. Brown J.M. and Siim B.G. // Sem. in Radiat. Oncol. — 1996. — № 1. — P. 22–36.
6. Сотников В.М. Лучевая терапия в современных программах лечения неходжкинских лимфом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1996.
7. Шахтарина С.В., Байсоголов Г.Д. Подходы к дифференцированному лечению лимфогранулематоза // I съезд онкологов СНГ. — М., 1996. — С. 556–557.
8. Lee C.K. // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. — 2006. — № 20. — P. 471–503.
9. Опухоли молочной железы (клиника, диагностика, лечение, прогноз) / Под ред. В.П. Летагина. — М., 2000. — 201 с.
10. Огнерубов Н.А., Летагин В.П., Поддубная И.В. Неoadъювантная химиолучевая терапия в комплексном лечении местно-распространенного рака молочной железы. — Воронеж. Изд-во Воронеж. ун-та, 1993. — 136 с.
11. Calais G., Descamps P., Chapet S. et al. // Inter. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1993. — Vol. 26 № 1. — P. 37–42.
12. Адильбаев Г.Б. Применение радиомодификаторов при лучевой терапии больных раком гортани и гортаноглотки // Материалы I съезда онкологов стран СНГ, 3–6 дек. 1996. — Ч. I. — С. 259–260.
13. Ressel A., Schmitt O., Weiss C. et al. // Eur. J. Cancer. — 2002. — № 38 (4). — P. 594–601.
14. Лопатин В.Ф., Мардынский Ю.С., Втюрин Б.М. и др. // Рос. онкол. журн. — 2001. — № 4. — С. 31–35.
15. Houssett M // J. Clin. Oncol. — 1999. — P. 2150–2157.
16. Scher H.Herr H. // Br. J. Urol. — 1999. — P. 250–256.
17. Bossett J.F., Maingon P. // Concomitant Chemoradiation: Current Status and Future/ Elsevier. — Paris. — 1999. — P. 149–155.
18. Chari R.S., Tyler D.S., Anscher I.Y. et al. // Ann. Surg. — 1995. — Vol. 221. — P. 778–787.

А.Ю. Чумаков, С.Є. Морозова, І.В. Соломахіна,  
І.В. Пасальський, М.В. Макаров,  
М.Л. Тараненко

Комунальний клінічний  
лікувально-профілактичний заклад  
«Донецький обласний протипухлинний центр»

### Паліативна променева терапія раку сечового міхура Palliative radiation therapy for urinary bladder cancer

**Summary.** The authors assess the efficacy of mono- and combination treatment for generalized cancer of the urinary bladder. It is concluded that combination of surgery and radiation therapy is more effective than operative treatment or radiation treatment only, as allows improvement of long-term results of treatment of the patients with generalized urinary bladder cancer.

**Key words:** local urinary bladder cancer, palliative radiation therapy, long-term results.

**Резюме.** В работе проведена оценка эффективности моно- и комбинированных методов лечения распространенных форм рака мочевого пузыря. Сделан вывод, что сочетание оперативного лечения с лучевой терапией более эффективно, чем проведение только оперативного лечения или только лучевой терапии, поскольку позволяет улучшить отдаленные результаты лечения больных с распространенным раком мочевого пузыря.

**Ключевые слова:** местно-распространенный рак мочевого пузыря, паллиативная лучевая терапия, отдаленные результаты.

**Ключові слова:** місцево-поширений рак сечового міхура, паліативна променева терапія, віддалені результати.

Рак сечового міхура (РСМ) — одне з найпоширеніших онкоурологічних захворювань. За даними ВООЗ, на нього припадає 3 % усіх виявлених злоякісних захворювань і 70 % новоутворів сечостатевої системи. Серед онкологічних хворих 4,5 % складають чоловіки і 1 % — жінки.

Щороку в світі реєструється більше 260 тис. випадків захворювань на РСМ, і близько 115 тис. хворих помирають від даної патології.

Сучасні статистичні дані вказують на неухильне зростання захворюваності в усьому світі, зокрема й в Україні, де вона складає 11 випадків на 100 тис. населення (серед чоловіків — 9,9, жінок — 3,4 випадку на 100 тис.), у Донецькій області — 11,3 випадку на 100 тис. (серед чоловіків — 20,2, жінок — 4,0 на 100 тис.).

При первинно виявленому раці сечового міхура близько 30 % становлять інвазивні пухлини, в яких уже до початку лікування можуть бути метастази в регіонарні лімфатичні вузли (40–85 %) і пухлинна інвазія в передміхурову залозу (10–12 %) та уретру (4–10 %).

За морфологічною будовою злоякісні новоутвори сечового міхура мають переважно епітеліальне походження (табл. 1).

Екологічна ситуація, яка склалася в країні, відсутність умов для проведення скринінгових програм, багатоцентрових досліджень, їх упровадження в роботу загальнолікувальної мережі не дають підстави сподіватися на раннє виявлення даної патології, тому