

дії ПТ збільшувався, причому в групі з радіомодифікацією більш виражено. У групі без радіомодифікації TNF- α після ПТ ставав вище на 21 %, а в групі із застосуванням радіомодифікуючих впливів — на 65 %, що підтверджувалося вірогідністю при використанні критерію знаків.

Оцінка реакції показників гуморального та антиендотоксिनного імунітету показала, що при застосуванні ПТ відзначається тенденція до зниження показників. При застосуванні ПТ з радіомодифікацією на 28 % знизився рівень IgA, а IgG досяг вірогідних відмінностей з контролем ($p < 0,05$) (табл. 3). Відзначено і зниження рівня антиендотоксिनних антитіл, причому як в групі з застосуванням, так і без застосування радіомодифікації (табл. 4). Рівень анти-ET-IgA вірогідно знижувався на 8 % без застосування радіомодифікації і на 13 % з її застосуванням. Крім того, у групі без застосування радіомодифікації відмічено вірогідне зниження на 11 % анти-ET-IgG, а в групі з радіомодифікацією на 26 % анти-ET-IgM.

Отримані результати свідчать, що використання запропонованої схеми радіомодифікації в лікуванні пухлин приводить до ряду змін більш виражених, ніж у групі без застосування радіомодифікуючих впливів. Серед них варто виділити більш виражене зниження активності трипсиноподібних протеїназ та рівня альфа-1-інгібітора протеїназ у сироватці крові хворих. Крім того, відзначається інтенсивніше зростання рівня TNF- α у хворих з радіомодифікацією. У зміні показників гуморального та антиендотоксिनного імунітету можна відзначити загальну тенденцію до зниження показників при ПТ в обох групах.

Наведені зрушення в протеїназ-інгібіторній системі і рівні TNF- α відповідають змінам, продемонстрованим нами раніше як реакції на ПТ [13] й оцінені з точки зору її ефективності. Виходячи з цього можна припустити, що здійснення радіомодифікації при застосуванні ПТ сприяє досягненню більшої ефективності від проведеного лікування, що можна оцінювати за ступенем нормалізації показників протеолізу та зростанню рівня TNF- α . Зниження показників гуморального та антиендотоксिनного імунітету в обох групах можна більшою мірою розцінювати як пригнічення імунних механізмів, а не зниження антиендотоксिनної агресії. Подальше вивчення змін у стані гуморальних систем і реакції окремих компонентів при застосуванні променевої і хемотерапії дозволить розкрити механізми радіомодифікуючих впливів та можливість використання їх визначення для оцінки ефективності проведеного лікування.

Література

1. *Руководство по онкологии / Под ред. В.И.Чиссова, С.Л.Дарьяловой. – МИА. – М., 2008. – 840 с.*
2. Антонов В.Г., Козлов В.К. // *Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, №1. – С. 8–19.*
3. Бебешко В.Г., Базыка Д.А., Логановский К.Н. // *Укр. мед. часоп. – 2004. – № 1 (39) – I/II. – С. 11–14.*
4. Кубышкин В.А., Паленая Ю.В., Кубышкин А.В., Опрышко В.В // *Загальна патол. та патол. фізіол. – 2007. – № 1. – С. 9–16.*

5. Heine H., Rietschel E.T., Ulmer A.J. // *Mol. Biotechnol. – 2001. – Vol. 19, № 3. – P. 279–296.*
6. Hengartner M.O. // *Nature. – 2000. – 407. – P. 770–776.*
7. Skrzydlewska E., Sulowska M., Koda M., Sulowski S. // *World J. Gastroenterol. – 2005. – № 11 (9). – P. 1251–1266.*
8. Кринская А.В., Пасхина Т.С. *Количественное определение калликреина и калликреиногена в сыворотке (плазме) крови человека // Современные методы биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 163–170.*
9. Оглоблина О.Г., Платонова Л.В., Мясникова Л.В., Лившиц М.Б., Пасхина Т.С. // *Вопр. мед. химии. – 1980. – № 3. – С. 387–392.*
10. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. *Унифицированный метод определения активности α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека // Там же. – 1979. – № 4. – С. 494–499.*
11. Гордиенко А.И. // *Укр. біохім. журн. – 2004. – Т. 76, № 6. – С. 130–135.*
12. Гордиенко А.И., Белоглазов В.А. // *Имунол. та алергол. – 2000. – № 1. – С. 12–15.*
13. Кубышкин В.А. *Факторы апоптоза и протеолиза как маркеры эффективности лучевой терапии злокачественных новообразований // Актуальные проблемы госпитальной медицины. – Севастополь, 2009. – С. 71–72.*

Д.С. Мечев, В.П. Івчук, Т.М. Говоруха

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ,

Київська міська онкологічна лікарня

Сучасні підходи до променевої та супровідної терапії внутрішньомозкових злоякісних гліом

Contemporary approaches to radiation and accompanying therapy for intracerebral malignant gliomas

Summary. The analysis of the results of complex treatment of 212 patients with intracerebral gliomas and astrocytomas allowed to suggest an effective protocol, including radical surgery, modified hyperfractionated radiotherapy, the use of chemotherapy (Temodal, Xeloda) as radiomodifiers as well as target therapy (Avastin) with monoclonal antibodies.

Mean survival median of the patients with gliomas at the above approach to the treatment makes 3.5 years, those with astrocytomas — 4 years.

Key words: highly malignant brain tumors, hyperfractionated radiation therapy, radiosurgery, radiomodification, target therapy.

Резюме. На основанні аналізу результатів комплексного лікування 212 больних с внутримозговими гліомами і астроцитомами пропонується найбільш ефективна схема, включаюча радикальне хірургічне втручання; модифіковану гіперфракційну радіотерапію; використання хіміопрепаратів (темодал, кселода) в якості радіомодифікаторів, а також таргетної терапії (авастин) моноклональними антитілами.

Средняя медиана выживаемости больных гліомами при описанном подходе к лечению составляет ~ 3,5 года, а с астроцитомами ~ 4 года.

Ключевые слова: высокозлокачественные опухоли головного мозга, гиперфракционированная лучевая терапия, радиохирургия, радиомодификация, таргетная терапия.

Ключові слова: високозлоякісні пухлини головного мозку, гіперфракціонована променева терапія, радіохірургія, радіомодифікація, таргетна терапія.

Найбільш поширеними пухлинами головного мозку визнано гліоми. Серед гліом найчастіше зустріча-

ються астроцитоми різного ступеня злоякісності. За гістологічними ознаками та клінічним перебігом слід виділити астроцитому III–IV ступеня злоякісності та мультиформні гліобластоми.

При цих пухлинах незмінно відзначається поганий прогноз захворювання: медіана виживаності при гліобластомах після оперативного втручання становить 6 ± 1 міс., і тільки $\sim 20\%$ хворих живуть 1 рік. Після оперативного втручання й традиційної променевої терапії (ПТ) значення цього показника дещо зростає — 12 ± 2 міс. Загальна виживаність при астроцитомах на 2–3 місяці вища [1].

Такі пухлини, маючи високий ступінь злоякісності, характеризуються вираженим інфільтративним ростом. За рахунок дифузної гліальної проліферації вони не мають чітких меж, а їх реальні розміри більше тих (іноді на 2–4 см), що діагностуються при МРТ- чи КТ-дослідженнях [2]. Перитуморальний набряк також не відображує реальний ступінь інфільтрації злоякісних клітин, оскільки в багатьох випадках вони знаходяться на відстані 3–4 см за його межами [3]. Поступово зростаючи, пухлина втягує в патологічний процес суміжні частки головного мозку, базальні ганглії, зоровий бугор, мозолясте тіло, внутрішню капсулу, досить часто переходить на іншу півкулю мозку через передню спайку чи дієнцефальну зону. Виходячи з цього при плануванні ПТ необхідно враховувати її гістоструктуру, ступінь поширеності та злоякісності.

В останнє десятиліття лікування цих пацієнтів на лінійних прискорювачах витісняє гамма-терапію на традиційних ^{60}Co апаратах за рахунок кращого просторового розподілу поглинутої дози. До того ж при певних умовах або на другому етапі лікування можуть застосовуватися радіохірургічні методики променевої терапії. Опромінення на лінійних прискорювачах та радіохірургія (гамма-ніж, або кіберніж) ефективно сприяють значному зниженню кількості рецидивів та некрозів пухлини, що, безперечно, позитивно впливає на загальну виживаність та якість життя хворих [4].

Сучасне лікування злоякісних пухлин головного мозку неможливе без широкого застосування хемо- та супровідної терапії, яка включає звичайну лікарську терапію (проти набрякові гормональні, сечогінні препарати, антиеметики, снодійні та ін.), радіомодифікуючі засоби та новий напрямок в лікуванні новоутворів — таргетну терапію моноклональними антитілами.

До радіомодифікуючих належить і метод нестандартного фракціонування добової дози опромінення, який також позитивно впливає на ефективність лікування порівняно з традиційними методиками радіотерапії [5].

Маючи великий досвід довготривалих спостережень за хворими з високозлоякісними пухлинами головного мозку при використанні різних схем лікування (традиційна, гіперфракціонована радіотерапія, початкові дані радіохірургічного лікування, застосування хемотерапевтичних радіомодифікаторів та моноклональних антитіл), автори даної публікації провели аналіз

результатів особистих досліджень з метою підвищення ефективності комплексного лікування цієї категорії пацієнтів.

Власні результати дослідження базуються на спостереженні 212 хворих, які перебували на лікуванні в Київській міській онкологічній лікарні протягом 7 років: зокрема, хворі з гліобластою III–IV ст. злоякісності — 94; астроцитомою III–IV ст. злоякісності — 88 та астроцитомою II ст. злоякісності — 30.

Рекомендації щодо лікування внутрішньомозкових пухлин ґрунтуються на диференційованому підході з огляду на особливості формування полів опромінення і модифікації ПТ залежно від ступеня злоякісності пухлини.

Традиційна ПТ (^{60}Co) була проведена 74 хворим (контрольна група), гіперфракціонована (лінійний прискорювач Oncor фірми Siemens) — 138.

Рекомендовані нами схеми променевого лікування, з урахуванням ступеня злоякісності пухлини, подані в табл. 1.

У разі використання радіохірургічного методу при лікуванні астроцитом I–II ст. злоякісності, які за розмірами не перевищують 3,5 см, сумарна доза перебуває в межах 15–24 Гр, яка підводиться за один сеанс опромінення (гамма-ніж). У випадку застосування кіберножа сумарна доза може підводитися як за одну процедуру, так і за 2–5 сеансів. Фракційне опромінення проводять разовою дозою від 5 до 10 Гр; сумарні дози, підведені до пухлин, перебувають у межах 18–30 Гр.

При використанні радіохірургічних методик опромінення гліом III–IV ст. злоякісності за допомогою гамма-ножа сумарна доза перебуває в межах 20–30 Гр, яка підводиться за один сеанс. Фракційне опромінення на кіберножі проводиться разовою дозою від 5 до 10 Гр (2–5 сеансів) до сумарної 24–44 Гр.

Слід зазначити, що нині ми спостерігаємо 9 хворих, які лікувалися із застосуванням гамма-ножа за кордоном, і 17 хворих, пролікованих доцентом Т.І. Чеботарьовою у центрі «Кіберніж Ю. Спіженка». Центр почав працювати рік тому в с. Капітанівка Київської області.

Характеристика методів і препаратів для супровідної та радіомодифікуючої терапії

З великої кількості запропонованих методів і засобів радіомодифікації в променевій терапії ми вибрали такі:

метод нестандартного (гіперфракціонованого) фракціонування добової дози опромінення (двічі на добу з інтервалом 4–6 годин);

синхронізоване введення хемопрепаратів (темодал, кселода);

таргетна терапія (авастин).

Темодал (темозолomid) — хемотерапевтичний препарат другого покоління імідазотетразинового ряду. Завдяки високій ліпофільності препарат легко проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, потрапляє у спинномозкову рідину та вибірково накопичується в пухлинних тканинах. У крові препарат циркулює

у зв'язаному вигляді, піддаючись спонтанному гідролізу тільки в новоутворі. З одного боку, темодал викликає незворотні порушення ДНК пухлини за рахунок алкілювання гуаніну, з другого — пригнічує дію ряду ферментів, відповідних за репарацію ДНК новоутворів [6].

Темодал може призначатися на фоні ПТ як радіомодифікатор, так і самостійно як монотерапія. Протягом усього курсу опромінювання препарат призначали в дозі 75 мг/м², а після її завершення в дозі 150–200 мг/м². У наших дослідженнях темодал був використаний у 67 хворих.

Існують й інші протоколи призначення темодалу, наприклад, по 250 мг кожні 23 дні впродовж 6–8 місяців [7].

Кселода (капецитабін) — відомий хемопрепарат, який вже зарекомендував себе в комплексному лікуванні пухлин грудної залози, раку легень, прямої кишки та інших онкозахворювань. Висока реалізація радіомодифікуючих властивостей препарату та низька системна токсичність обумовлені тим, що кселода легко проникає в пухлинні клітини, розщеплюється до активної форми, а саме до 5-ФУ, тільки під дією ферменту тимідинфосфорилази, концентрація якого значно вища в пухлині, ніж у навколишніх здорових тканинах. За рахунок такого механізму дії кселоди концентрація 5-ФУ в пухлині в десятки разів вища, ніж у навколишніх тканинах. Це, в свою чергу, забезпечує низьку системну токсичну дію препарату та зумовлює його високу фармакологічну активність [7].

Як радіомодифікатор кселоду призначали в дозі 1000 мг/м² двічі на день — 2 таб. по 500 мг зранку та 2 таб. по 500 мг увечері (всього 2000 мг/м²). У монотерапії (після закінчення курсу ПТ) препарат рекомендували в дозі 4000–4300 мг/м². У наших спостереженнях кселоду як радіомодифікатор з наступною монотерапією отримали 75 пацієнтів.

Авастин (бевацизумаб) — рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло до судинного ендотеліального фактора росту (СЕФР). Препарат безпосередньо зв'язується з СЕФР, пригнічуючи його біологічну активність. Відомо, що за рахунок СЕФР інтенсивно створюється судинна система, що забезпечує пухлину поживними речовинами та киснем, необхідними для її зростання.

Авастин, пригнічуючи біологічну активність СЕФР, пригнічує і зростання мікроциркуляторного русла та інгібує прогресування первинних і метастатичних пухлин [8]. 20 хворих на високозлоякісні гліоми головного мозку (14 — гліобластоми, 6 — астроцити) отримували гіперфракціоновану ПТ на лінійному прискорювачі Опсог після тотального або субтотального хірургічного видалення новоутворів. Таргетну терапію препаратом «Авастин» проводили в дозі 5 мг/кг у вигляді внутрівєнних інфузій в 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду протягом 45 хв кожні 14 днів. Кількість таких інфузій становила від 4 до 8 протягом 2–4 міс.

Авастин, пригнічуючи біологічну активність СЕФР, пригнічує і зростання мікроциркуляторного русла та інгібує прогресування первинних і метастатичних пухлин [8]. 20 хворих на високозлоякісні гліоми головного мозку (14 — гліобластоми, 6 — астроцити) отримували гіперфракціоновану ПТ на лінійному прискорювачі Опсог після тотального або субтотального хірургічного видалення новоутворів. Таргетну терапію препаратом «Авастин» проводили в дозі 5 мг/кг у вигляді внутрівєнних інфузій в 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду протягом 45 хв кожні 14 днів. Кількість таких інфузій становила від 4 до 8 протягом 2–4 міс.

Таблиця 1

Рекомендовані схеми ПЛ з огляду на ступінь злоякісності пухлини

I. Астроцити I–II ст. злоякісності					
Традиційна ПТ	I етап— пухлина + 1–2 см	РОД 2 Гр	СОД I етап 38–42 Гр	СОД 56–60 Гр	92–99 од. ЧДФ
	II етап— пухлина + 1 см		СОД II етап 14–18 Гр		
Модифікована ПТ	I етап— пухлина + 3–4 см	РОД 1,2 Гр двічі на день	СОД I етап 40,8–45,6 Гр	СОД 64,8–72,0 Гр	(104,8–114,7 од. ЧДФ), 61,6–69,6 Гр за ЧДФ
	II етап— пухлина + 1–2 см		СОД II етап 24,0–26,4 Гр		
II. Астроцити/гліобластоми III–IV ст. злоякісності					
Традиційна ПТ	I етап— пухлина + 3–4 см	РОД 2 Гр	СОД I етап 38–42 Гр	СОД 60–65 Гр	99–113,5 од. ЧДФ
	II етап— пухлина + 1–2 см		СОД II етап 20–25 Гр		
Модифікована ПТ	I етап— весь головний мозок	РОД 1,5 Гр двічі на день	СОД I етап 39–45 Гр	СОД 66–72 Гр	(113,2–126,9 од. ЧДФ) 70,4–76,8 Гр за ЧДФ
	II етап— пухлина + 3–4 см		СОД II етап 27 Гр		

Таблиця 2

Тривалість життя хворих залежно від методів лікування, міс.

Гістологічна форма	Хірургія				
	+ традиційна ПТ	+ гіперфракц. ПТ	+ ГФПТ + кселода	+ ГФПТ + темодал	+ ГФПТ + темодал (або кселода) + авастин
Астроцити III ст. зл.	17,0 ± 2,6	32,8 ± 4,1	41,1 ± 2,6	45,2 ± 3,0	48,3 ± 2,3
Гліобластома III–IV ст. зл.	12,0 ± 9,2	28,0 ± 1,8	37,0 ± 2,4	40,1 ± 2,1	43,0 ± 2,7

Оцінку ефективності лікування хворих проводили на підставах: оцінки якості життя за шкалою Карновського; тривалості безрецидивного періоду; показників виживаності (тривалості) життя; кількості та ступеня проявів ускладнень комплексного лікування; оцінки регресії (повної або часткової) пухлин на основі КТ чи МРТ досліджень у динаміці.

Результати, отримані впродовж 5 років спостереження за хворими з високозлоякісними пухлинами головного мозку, представлені в табл. 2.

З наведених схем лікування високозлоякісних гліом головного мозку найбільш ефективною є така: максимально раціональне хірургічне втручання, післяопераційна гіперфракціонована ПТТ, синхронізоване введення хемопрепаратів (темодал або кселода) як радіомодифікаторів з наступним продовженням їх використання в плані монотерапії та призначення таргетної терапії моноклональними антитілами (в наших дослідженнях — авастину). Середня виживаність хворих цієї групи є найвищою: ~ 4 роки при астроцитоммах III—IV ст. злоякісності та ~ 3,5 року — гліобластомах III—IV ст. злоякісності.

Крім того, через 3—4 міс. після завершення лікування за цією схемою при контрольних МРТ чи КТ дослідженнях, повну або часткову регресію пухлин, згідно з критеріями McDonald [9], було констатовано у 79 % хворих, порівняно з 43 % при тільки гіперфракціонованій терапії.

Відносно кількості та ступеня прояву ускладнень варто підкреслити, що побічна дія радіомодифікуючої й таргетної терапії у вигляді лейкопеній, тромбоцитопеній, нудоти, діареї спостерігалась у 12 % хворих та була скоригована призначенням відповідної супровідної терапії без переривання променевого лікування.

Час спостережень за 26 хворими, які отримали радіохірургічне лікування (9 — гамма-ніж — 1,0—1,5 року і 17 — кіберніж — 0,5—1,0 рік) ще замалий, щоб робити далекосяжні висновки, але слід зазначити, що на квітень 2010 року якість їх життя за шкалою Карновського оцінювалась як 70—80.

Підвищення ефективності лікування хворих на високозлоякісні гліоми головного мозку неминуче пов'язане із застосуванням комплексних підходів: максимально своєчасного раціонального хірургічного втручання, післяопераційного модифікованого опромінення на лінійних прискорювачах — гамма- або кіберножах, хемотерапії новітніми препаратами (як радіомодифікаторами, так і наступною монотерапією) та таргетної терапії моноклональними антитілами. При цьому необхідні також препарати-радіопротектори широкого спектра дії для запобігання гемато-, нефро-, кардіо-, гепато- та системної токсичності схем лікування.

На сьогодні клінічну апробацію проходять ряд препаратів з більш вираженим селективним накопиченням у пухлинах головного мозку та значно меншою системною токсичною дією. Запропоновані моноклональні антитіла мічені радіоактивними ізотопами для

одночасної таргетної та внутрітканинної променевої терапії. Підвищення ефективності лікування хворих також пов'язано з упровадженням у широку клінічну практику сучасних методів і методик опромінення та їх раціонального (синхронізованого) поєднання із супровідною хемотерапією та таргетною терапією моноклональними антитілами.

Наша країна повинна мати щонайменше 3—4 гамма-ножа і 5—6 кіберножів, для того щоб спеціалісти могли лікувати цих хворих в Україні, а не за кордоном (Росія, Туреччина, Словачія). Одного діючого в Україні кіберножа явно замало, щоб задовольнити потреби хворих у радіохірургічному лікуванні.

Цією роботою ми вишановуємо пам'ять нашого дорогого товариша і колеги, засновника цього напрямку в Україні — професора Лазаря Дмитра Анатолійовича.

Література

1. Розуменко В.Д. // *Укр. нейрохірург. журн.* — 2003. — № 1. — С. 3—8.
2. Drin L., Regina W. *Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery.* — Springer Scienger. New-York, 2008. — 800 p.
3. Perez C., Brady L. *Principles and Practice of radiation oncology.* — New-York, 2004. — 1876 p.
4. Nwokeda E., Jabbout S. et al. // *Neurosurg.* — 2002. — Vol. 50. — № 1. — P. 41—46.
5. Лазар Д.А., Чеботарьова Т.І. та ін. // *УРЖ.* — 2004. — Т. XII, вип. 2. — С. 181—184.
6. Shonecaes K., Mucke R. et al. // *Tumori.* — 2002. — Vol. 88. — № 1. — P. 28—32.
7. Van der Bent W. // *Eur. J. Oncol.* — 2009. — № 52. — P. 137—148.
8. Mandelson J. // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 20. — P. 15—35.
9. Mc. Donald. // *Ibid.* — 2005. — Vol. 5. — P. 509—514.

И.И. Минайло¹, О.И. Моисеева¹, А.Г. Жуковец¹, А.А. Машевский¹, Е.А. Адуцкевич²

¹ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»,

²ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь, Минск

Основные принципы паллиативной лучевой терапии

Main principles of palliative radiation therapy

Summary. The most important aspects of palliative therapy administration to cancer patients substantiated by the literature data and the author's experience are reported.

Key words: cancer patients, palliative radiation therapy, symptomatic treatment.

Резюме. Висвітлено найважливіші аспекти проведення паліативної променевої терапії в онкологічних хворих, що спираються на дані літератури і власний досвід роботи.

Ключові слова: онкологічні хворі, паліативна променева терапія, симптоматичне лікування.

Ключевые слова: онкологические больные, паллиативная лучевая терапия, симптоматическое лечение.

Лучевая терапия (ЛТ) — это направленное использование радиации для лечения злокачественных