

51,3 ± 6,5 % (t = 2,6; p < 0,01) і п'ятирічної з 17,0 ± 4,0 до 33,3 ± 5,5 % (t = 2,4; p < 0,02) виживаності спостерігали не тільки серед хворих з метастазами в лімфатичні вузли, яким СОД підведено в межах 52–56 Гр, але й у тих, у яких після операції метастази в лімфатичних вузлах були відсутні. Так 5-річна виживаність при відсутності метастазів і СОД 40 Гр зростає з 28,0 ± 5,1 % до 45,2 ± 5,8 % (t = 2,23; p < 0,05) при СОД 52–56 Гр.

Аналіз результатів лікування РШ при інфільтрації усіх стінок і метастазах у лімфатичні вузли показав, що передопераційна ПТ вірогідно покращує результати. П'ятирічна виживаність при комбінованому лікуванні — 25,0 ± 6,25 %, при хірургічному — 9,4 ± 3,6 % (t = 2,2; p < 0,05).

Перед операцією СОД в межах 40–42 Гр (в перерахунку на конвенційне фракціонування) майже не вплинула на виживаність цієї категорії хворих, порівняно з такою при хірургічному методі. Після комбінованої терапії понад 3 роки прожили 17,4 ± 7,9 % пацієнтів, після хірургічної — 14,0 ± 4,3 %; 5 років — 13,0 ± 4,9 і 9,4 ± 3,6 % відповідно. Підвищення СОД на 25 % дозволило вірогідно збільшити 3-річну виживаність з 17,4 ± 7,9 до 44,0 ± 9,9 % і п'ятирічну — з 13,0 ± 4,9 до 36,0 ± 9,6 % (t = 2,1; p < 0,05).

Аналіз віддалених результатів лікування показав, що при ранньому РШ комбіноване лікування не мало переваг перед хірургічним. Обидва методи супроводжувалися високими значеннями показників виживаності. При терапії хворих з проростанням усіх стінок шлунка і метастазами в регіонарні лімфатичні вузли комбінований метод з передопераційною ПТ має статистично значущу перевагу перед хірургічним (p < 0,05).

Література

1. Чиссов В.И., Старинский В.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2004 г. / Под ред. Г.В. Петровой. – М., 2005.
2. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А., Черноусов Ф.А. Хирургия рака желудка. – М.: ИЗДАТ, 2004. – С. 316.
3. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Мардынский Ю.С., Титова Л.Н. // *Вопр. онкол.* – 2007. – Т. 53. № 4. – С. 427–435.
4. Hartring H.H., van de Velde C.J., Putter H. et al. // *Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 2069–2077.
5. Бердов Б.А., Скоропад В.Ю., Шорин М.В., Фомин С.Д. // *Рос. онкол. журн.* – 2008. – № 5. – С. 4–9.
6. Исмаилов А.М., Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Эфендиев В.А. // *Вопр. онкол.* – 2006. – Т. 52. № 6. – С. 633–637.
7. Krambling H.J., Willich N., Cramer C. et al. // *Prog. JSSJORT* 2005. – Miami, USA. – Abstr. 24.

М.І. Хворостенко, С.М. Тимчук, О.В. Ковтуненко
Дніпропетровська державна медична академія

Неоад'ювантна селективна внутріартеріальна хемоемболізація пухлин як радіомодифікатор при комбінованому лікуванні хворих на рак гортані

Neoadjuvant selective intra-arterial tumor chemoembolization as a radiomodifier at combination treatment for laryngeal cancer

Summary. The work deals with investigation of immediate results of treatment of patients with laryngeal cancer who were administered radiation therapy in combination with neoadjuvant selective intra-arterial tumor chemoembolization. The work is based on the results of treatment of 103 patients. The use of the suggested method improves the efficacy of treatment due to reduction of manifestations of late radiation lesions. Chemoembolization produces not only radiosensibilizing effect in the tumor but also protects relatively healthy tissues.

Key words: laryngeal cancer, radiation therapy, neoadjuvant selective chemoembolization therapy.

Резюме. Работа посвящена изучению непосредственных результатов лечения больных раком гортани, получавших лучевую терапию в сочетании с неоад'ювантной селективной внутріартеріальною химиоемболізацією опухолі. В основу роботи вошли результати лічення 103 больних. Применение разработанного метода повышает эффективность лечения больных за счет уменьшения проявлений поздних лучевых повреждений. Химиоемболізація має не тільки радіосенсибілізуюче действие по отношению к опухоли, но и протекторное относительно нормальных тканей.

Ключевые слова: рак гортани, лучевая терапия, неоад'ювантна селективна химиоемболізація опухолі.

Ключові слова: рак гортані, променева терапія, неоад'ювантна селективна хемоемболізація пухлини.

Рак гортані (РГ) за поширеністю займає сьоме місце у світі. На нього припадає 1–8 % випадків у загальній структурі онкопатології та 38–65 % новоутворів ЛОР-органів [1–3]. Захворюваність в Україні в 2007 році становила 5,6 на 100000 населення, показник смертності хворих — 3,7 на 100000 населення, а не прожили 1 року з тих, хто вперше захворіли — 30,3 %. До 70 % пацієнтів вперше діагностується у поширених стадіях захворювання (III–IV ст.), коли необхідно застосувати в повному обсязі комплексне лікування [4–6]. Прогноз для життя (загальна 5-річна виживаність) при поширеному процесі не перевищує 20–56 %. Несприятливими факторами, що впливають на виживаність хворих на РГ, є регіонарне метастазування, частість якого, за даними авторів, становить 25–80 %, і місцеві рецидиви з частістю 10–53 % [7, 8].

Основним методом радикального лікування хворих на РГ є хірургічний, але для підвищення його ефективності розробляються і вивчаються нові схеми і методи неоад'ювантного лікування. Використання неоад'ювантних методів у таких хворих має особливе значення внаслідок високої соціальної значущості органа за рахунок можливості проведення органозберігальних операцій та збереження функцій гортані.

Особливу увагу вчені і клініцисти приділяють регіонарній хемотерапії (ХТ) злоякісних новоутворів гортані, оскільки дослідження останніх років показали перевагу цього методу перед системною ХТ за рахунок влучення, проходження та підвищення концентрації хемопрепаратів безпосередньо у тканині пухлини [5, 10–12]. Одним з найперспективніших методів регіонарної ХТ є хемоемболізація (ХЕМ); у світі накопичений порівняно великий досвід лікування хворих за допомогою ХЕМ пухлин печінки. Однак для епітеліальних пухлин голови і шиї цей метод залишається недостатньо вивченим [13, 14].

Нашою метою стало вивчення ефективності неоад'ювантної ХЕМ пухлин у хворих на РГ при проведенні променевої терапії (ПТ).

Для виконання завдань дослідження під спостереженням перебували 103 хворих на РГ III–IV стадій (Т3–4N0–3M0) та II клінічної групи, які проходили обстеження, лікування та спостереження в ЛОР-онкологічному відділенні Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова в 2001–2007 рр.

Показанням для проведення неоад'ювантної внутріартеріальної селективної ХЕМ з наступним курсом

ПТ були хворі на РГ з надскладковою або змішаною локалізацією пухлини. Даний вид лікування отримали 70 пацієнтів. При наявності протипоказань до інтервенційних ендovasкулярних методик хворим проведено курс ПТ.

Починали неоад'ювантну селективну внутріартеріальну ХЕМ з проведення трансфеморальної (методом Сельдингера), селективної катетеризації гілок зовнішньої сонної артерії (ЗСА) першого і другого порядку, а при необхідності — з емболізацією гілок, що не беруть участі в живленні пухлини, під контролем КТ ангіографічного комплексу Philips Integris V3000 та контрастної ангіоскопії за вищеописаною методикою. Катетер встановлювали селективно у верхню гортанну або верхню щитоподібну артерію на боці ураження та візуалізували судинну мережу пухлини.

Готових для проведення ХЕМ новоутворів голови та шиї сумішей препаратів не існує. Ми обрали для проведення ХЕМ хемопрепарат з групи антиметаболітів — метотрексат. Вибір був визначений кількома факторами: а) об'єм емболізуювальної суміші препарату та емболізату не повинен перевищувати 10 мл для можливості введення всієї дози в судинну мере-

Таблиця 1

Безпосередні результати променевої терапії

Схема лікування		Разом	Клінічний ефект ПТ		
			без ефекту Лікувальний патоморфоз 0–1 ст.	з ефектом Лікувальний патоморфоз 2–6 ст.	p (з ефектом – без ефекту)
ХЕМ + ПТ	абс. (n)	70	32	38	= 0,312
	M ± m (%)	68,0 ± 4,6	45,7 ± 6,0	54,3 ± 6,0	
ПТ	абс. (n)	33	23	10	= 0,002
	M ± m (%)	32,0 ± 4,6	69,7 ± 8,0	30,3 ± 8,0	
p (ХЕМ + ПТ – ПТ)			= 0,020	= 0,020	
Разом	абс. (n)	103	55	48	= 0,329
	M ± m (%)		53,4 ± 4,9	46,6 ± 4,9	

Таблиця 2

Ступінь променевих ушкоджень (за RTOG/EORTC) у хворих на РГ, що отримували променево-терапію

Схема лікування		Разом	Ступінь променевих ушкоджень									
			0		1		2		3		4	
			Ранні	Пізні	Ранні	Пізні	Ранні	Пізні	Ранні	Пізні	Ранні	Пізні
ХЕМ + ПТ	абс. (n)	70	0	30	35	26	18	12	15	2	2	0
	M ± m (%)		0,0 ± 0,7*	42,9 ± 5,9	50,0 ± 6,0	37,1 ± 5,8	25,7 ± 5,2	17,1 ± 4,5	21,4 ± 4,9	2,9 ± 2,0	2,9 ± 2,0	0,0 ± 0,7*
ПТ	абс. (n)	33	6	2	15	19	10	11	2	1	0	0
	M ± m (%)		18,2 ± 6,7	6,1 ± 4,2	45,5 ± 8,7	57,6 ± 8,6	30,3 ± 8,0	33,3 ± 8,2	6,1 ± 4,2	3,0 ± 3,0	0,0 ± 1,5*	0,0 ± 1,5*
p (ХЕМ + ПТ – ПТ)			< 0,002	< 0,001	= 0,668	= 0,051	= 0,625	= 0,066	= 0,050	= 0,969	= 0,808	= 1,000
Разом	абс. (n)	103	6	32	50	45	28	23	17	3	2	0
	M ± m (%)		5,8 ± 2,3	31,1 ± 4,6	48,5 ± 4,9	43,7 ± 4,9	27,2 ± 4,4	22,3 ± 4,1	16,5 ± 3,7	2,9 ± 1,7	1,9 ± 1,4	0,0 ± 0,5*

* Величину показника розраховано з поправкою Йейтса.

жу пухлини гортані; б) препарат повинен мати велику протипухлинну активність та входити до багатьох стандартних схем ПХТ для плоскоклітинного РГ.

Після підведення катетера до пухлини гортані готували емболізувальну суміш: метотрексат у дозі 20 мг/м² + водорозчинні полімери (PVA) органосумісні емболи типу Cordis®, Contour®, Ендомед® розміром 50–700 мікрон, у кількості 0,5–2 флакони + розчин NaCl 0,9 % 5–10 мл. Хемоемболізувальну рідину вводили повільно, дрібно, під контролем ангиоскопії за рахунок контрастності емболів.

Загальний стан (за ЕСОГ) хворих на РГ до та після отримання неоад'ювантної ХЕМ не змінювався. Стосовно власне побічних токсичних реакцій, то, слід зазначити, гематологічної токсичності ми не спостерігали у жодного пацієнта. Ускладнення, зумовлені технікою катетеризації, встановленням і перебуванням катетера у зовнішній сонній артерії або її гілках, у хворих не спостерігали. Відсутність ускладнень та проявів токсичності при виконанні ХЕМ можна пояснити коротким тимчасовим інтервалом інтервенційної методики та введенням одного протипухлинного препарату.

На другий день після проведення ХЕМ у хворих починали курс ПТ. Його проводили на базі Дніпропетровського обласного клінічного онкологічного диспансеру на гамма-терапевтичних апаратах типу АГАТ-С і РОКУС-М за стандартною методикою у статичному режимі з 2 протилежних полів, розмірами 6 × 8 і 8 × 10 см, ритм опромінення — по 5 фракцій на тиждень, 2 Гр щодня, до сумарної осередкової дози (СОД) 40 Гр. У зону опромінювання включали первинну пухлину і зони регіонарного лімфовідтоку.

Оцінку безпосереднього регресу пухлини і метастазів від проведеного променевого лікування проводили на 14-й день після отримання СОД 40 Гр. Ефект оцінювали за критеріями RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) Version 1.0 (2000) та в комплексі зі шкалою лікувального патоморфозу. Дані про ступінь регресу після курсу ПТ представлено в табл. 1.

За позитивного ефекту лікування продовжували ПТ в тому ж самому режимі до СОД 60–70 Гр на пухлину і 40–50 Гр на регіонарні лімфатичні вузли. З аналізу даних таблиці видно, що позитивний ефект від променевого лікування вірогідно частіше (на 24,0 %) траплявся у групі хворих, яким проводили ХЕМ — 54,3 % проти 30,3 (p = 0,02). Шанс отримати позитивний ефект від ПТ у 2,73 рази вищий при її комбінації з ХЕМ (ВШ = 2,73; 95 % ДІ — 1,13–6,58; p = 0,02), тобто можна твердити, що цей метод має більшу ефективність. Дані щодо ступеня променевих ушкоджень (за RTOG/EORTC) хворих на РГ, що отримували ПТ, представлені в табл. 2. Аналізуючи отримані результати, можна констатувати вірогідні розбіжності. Кількість пізніх променевих ушкоджень на 36,8 % більше у хворих з групи променевої терапії (93,9 %) порівняно з хворими, що отримували неоад'ювантну ХЕМ (57,1 %; p < 0,001). Ймовірність виникнення пізніх ушкоджень при моно-

променевої терапії в 11,63 рази вища, ніж при її поєднанні з ХЕМ (ВШ = 11,63; 95 % ДІ — 2,58–52,43; p < 0,001).

Розроблений спосіб селективної внутріартеріальної ХЕМ хворих на рак гортані підвищує ефективність лікування за рахунок більшої кількості позитивних відповідей пухлин і лімфатичних вузлів на променево-терапію на 24,0 % (p = 0,02; ВШ = 2,73; 95 % ДІ — 1,13–6,58), не впливаючи на загальний стан хворого під час лікування та зменшуючи кількість пізніх променевих ушкоджень на 36,8 % (p < 0,001; ВШ = 11,63; 95 % ДІ — 2,58–52,43).

Застосування радіомодифікатора у вигляді неоад'ювантної селективної внутріартеріальної хемоемболізації демонструє якісні відмінності перебігу і реакції на проведене лікування та дозволяє покращити результати лікування онкологічних хворих за рахунок зменшення проявів пізніх променевих ушкоджень у вигляді променевого фіброзу. Хемоемболізація має не лише радіосенсибілізуючу дію по відношенню до пухлини, але і протекторну відносно нормальних тканин. Це виявляється в більшій кількості позитивних відповідей на дію радіації і менш вираженими променевими ушкодженнями нормальних тканин. Крім цього, пізні променеві ушкодження, що розвиваються у хворих на дію променевої терапії без ХЕМ, грубіші і реакція на лікування у них менш виражена.

Література

1. Заболотний Д.І. ЛОР-онкозахворюваність в деяких областях України та їх можливий зв'язок з аварією на ЧАЕС [Текст] / Д.І. Заболотний, Е.В. Лукач, Г.В.Латишевська // Збірник наукових праць «Актуальні питання мікрохірургії вуха та захворювань верхніх дихальних шляхів». — К., 1997. — С. 117–118.
2. Лукач Е.В. Проблеми ЛОР-онкології в Україні [Текст] / Лукач Е.В. // IX з'їзд оториноларингологів України: тези доп. — К., 2000. — С. 272–273.
3. Рак в Україні, 2004–2005: захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби [Текст] / За ред. С.О. Шалімова // Бюл. Нац. канцерреєстру України. — К., 2006, вид. № 7. — 94 с.
4. Абизов Р.А. Онкоотоларингологія. Лекції. [Текст] / Р.А. Абизов. — К.: Книга плюс, 2001. — 272 с.
5. Селезнев К.Г. Системная медицинская реабилитация больных раком гортани [Текст]: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.01.19 Оториноларингологія [Текст] / К.Г. Селезнев. — К., 2000. — 42 с.
6. Троян В.И. Современные аспекты лучевого патоморфоза рака гортани [Текст] / В.И. Троян // Журн. вушн., носов. и горлов. хвороб. — 2005. — № 2. — С. 58–66.
7. Garden Two-field versus three-field irradiation technique in the postoperative treatment of head-and-neck cancer [Text] / S.Yom, W.Morrison, K.Ang [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2006. — Vol. 66, № 2. — P. 469–476.
8. Oral Cavity, Pharynx and Larynx Cancer [Text] / J.L.Lefebvre, E.Lartigau, A.Kara [et al.] // Prognostic Factors in Cancer 2 ed. / ed. Gospodarowicz M. K. [et al.]. — New York: A. John Wiley and sons, 2001. — P. 151–166.
9. Образцов И.Г. Опыт применения регионарной внутриа-ртериальной химиотерапии при злокачественных опухолях головы и шеи / И.Г. Образцов // Жур. вушн., носов. і горлов. хвороб. — 2000. — № 1. — С. 51–54.
10. Forastiere A.A. Head and neck cancer: overview of recent developments and future directions [Text] / A.A. Forastiere // Semin. Oncol. — 2000. — Vol. 27, Suppl. 8. — P. 1–4.

11. Nakasato T. *Superselective continuous arterial infusion chemotherapy through the superficial temporal artery for oral cavity tumors [Text]* / T. Nakasato // *Am. J. Neuro-radiol.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1917–1922.
12. *Stages III and IV squamous cell carcinoma of the mouth: three-year experience with superselective intraarterial chemotherapy using cisplatin prior to definitive treatment [Text]* / T. Hirai, Y. Korogi, S. Hamatake [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 1999. – Vol. 22, № 3. – P. 201–205.
13. Гуртовая И.Б. *Клиническая оценка химиоэмболизации у больных злокачественными новообразованиями: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: 14.00.14 онкология* / Гуртовая Инна Борисовна. — М. — 1999. — 20 с.
14. Чиссов В.И. *Онкология [Текст]* / В.И. Чиссов, С.Л. Дарьялова. — М., 2007. — 560 с.

В.І. Чорна¹, О.Л. Лянна², Н.А. Дорофеева³,
М.І. Хворостенко²

¹Дніпропетровський державний аграрний університет,

²Дніпропетровська державна медична академія,

³Алчевський онкологічний диспансер

Вплив препарату спіруліни на стан протеолізу селезінки опроміненних щурів

Influence of Spirulina on the state of spleen proteolysis in irradiated rats

Summary. The mechanisms of spleen intracellular proteolysis function in rats after fractionated x-ray exposure at a dose of 25 cGy as well as correction of the damages to lysosomal-vacuole apparatus of the cell with Spirulina drug (*Spirulina platensis*) are featured. It was established that spleen proteolysis system in all investigated terms was destabilized and had a tendency to activation.

Key words: cathepsin H, fractionated x-ray radiation, spirulina, spleen, rats.

Резюме. Рассмотрены механизмы функционирования внутриклеточного протеолиза селезенки крыс после фракционированного рентгеновского облучения в дозе 25 сГр и коррекции повреждения лизосомально-вакуолярного аппарата клеток препаратом спирулины (*Spirulina platensis*). Установлено, что система протеолиза в селезенке во все исследуемые сроки де-стабилизирована и имеет тенденцию к активации.

Ключевые слова: катепсин Н, фракционированное рентгеновское облучение, спирулина, селезенка, крысы.

Ключові слова: катепсин Н, фракціоноване ікс-опромінення, спіруліна, селезінка, щури.

Одним з актуальних завдань сучасної радіобіології є розширення фундаментальних досліджень щодо з'ясування біологічної дії малих доз радіації на всіх рівнях біологічної організації [1]. Інакше неможливо науково оцінити і спрогнозувати наслідки такої дії. Біологічні ефекти, що спостерігаються під впливом малих і змішаних з ними доз радіації, це складна низка подій, пусковим механізмом яких є взаємодія квантів іонізуючого випромінювання з компонентами клітини, а результатом — перебудова режиму її функціонування. Для коректної інтерпретації таких явищ необхідно розуміння молекулярно-клітинних механізмів формування відповіді на опромінення в малих дозах [2]. Прогнозування можливих біологічних ефектів,

зумовлених дією малих доз радіації на ссавців, викликає необхідність пошуку тестів, які б дозволили адекватно оцінити ступінь цього впливу. Одним із перспективних напрямків вважають дослідження активності лізосомних протеаз та їх інгібування, оскільки протеоліз є важливою ланкою в регуляції багатьох біохімічних процесів [3]. У багатьох працях встановлено активацію протеолізу і зниження рівня ендогенних інгібіторів протеїнази у сироватці крові потерпілих від аварії на ЧАЕС і в експерименті [4, 5]. Порушення внутріклітинної компартменталізації протеолітичних ферментів (особливо з лізосомною локалізацією) є одним з важливих ланцюгів розвитку променевої патології, оскільки зміни проникності мембран лізосом під впливом іонізуючої радіації створюють сприятливі умови для виходу катепсинів із лізосом, дезорганізуючи метаболічні процеси в клітині та підсилюючи первинні радіаційні зрушення [6]. Визначення ролі лізосомних протеаз в адаптивно-відновних процесах, які відбуваються в організмі внаслідок дії надзвичайних подразників, складна й актуальна проблема. Лізосомна цистеїнова протеаза — катепсин Н (КФ 3.4.22.16) — виявляє як ендо-, так і амінопептидазну активність. Наявність в її структурі залишків манози свідчить про лізосомну локалізацію і є маркером рецептор-медіованої упаковки ферменту в лізосомах.

До складу синьо-зеленої водорості спіруліни (*Spirulina platensis*) (рис.1) входить набір біологічно активних компонентів: речовини антиоксидантного ряду (бета-каротин, глутатіон, глютамінова кислота, селен, супероксиддисмутаза). Завдяки оптимальному співвідношенню ненасичених і насичених жирних кислот забезпечується висока антиоксидантна та мембранопротекторна активність препарату спіруліни [7]. Дослідженнями Є.М. Горбань зі співавт. встановлені антиоксидантні властивості препарату спіруліни, геропротекторний ефект та корекція радіаційних порушень глюкокортикоїдної функції надниркових

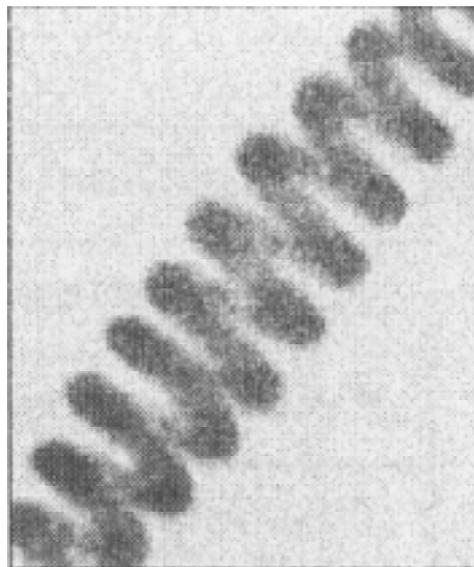


Рис.1. Мікроскопічний вигляд *Spirulina (Arthrospira) platensis*