

може застосовуватися для прогнозу і контролю ефективності хемопроменевого лікування хворих на НДРЛ. Стієке підвищення активності ферменту в крові у процесі лікування ( $K = \text{CM-аза}_2/\text{CM-аза}_1$ , не менше 2,8 ( $3,3 \pm 0,5$ )) на фоні зростання регресії понад 50% свідчить про ефективність проведеної терапії. Відсутність значущої динаміки або зниження активності CM-ази ( $K = \text{CM-аза}_2/\text{CM-аза}_1$ , менше 2,0 ( $1,53 \pm 0,50$ )), на фоні регресії пухлини менше 50% свідчить про резистентність новоутвору до проведеної терапії.

## Література

1. Рак легкого / Под ред. П. Лоригана. – М.: Рид Элсивер, 2009. – 195 с.
2. Золотков А.Г., Мардынський Ю.С. и др. // Радиол. – практ. – 2008. – № 3. – С. 16–20.
3. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопупульмонология. – М.: ГЭОТАР, Медицина, 2000. – 600 с.
4. Яценко Л.Д. // Онкол. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 75–78.
5. Митряева Н.А., Бакай Т.С., Старенький В.П., Бабенко Н.О., Сегада Т.В. // УРЖ. – 2008. – Т. XVI, вып. 4. – С. 409–412.
6. Reed J. C. // Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 17. – P. 2941–2953.
7. Свирновский А.И., Пасюков В.В. // Мед. нов. – 2007. – № 11. – С. 7–19.
8. Zeidan Y.H., Hannun Y.A. // Curr. Mollecul. Med. – 2010. – Vol. 10, № 5. – P. 454–466.
9. Sathishkumar S., Boyanovsky B., Karakashian A. et al. // Cancer Biol. Ther. – 2005. – Vol. 4, № 9. – P. 979–986.
10. Marathe S., Schissel S. L., Yellin M. J. et al. // J. Biol. Chem. – 1998. – Vol. 273. – P. 14374–14379.
11. Eric L., Smith and Edward H. Schuchman // The Faseb j. – 2008. – Vol. 22. – P. 3419–34331.

Т.Г. Бойко, В.К. Ігін, І.В. Смаглюк, Т.В. Онїцева, К.В. Яриніч

Комунальний заклад «Кіровоградський обласний онкологічний диспансер»

## Порівняльний аналіз та клінічна оцінка ефективності різних методів променевої терапії при злоякісних новоутворах слизової оболонки ротової порожнини

### Comparative analysis and clinical assessment of efficacy of different methods of radiation therapy for malignant tumors of oral mucosa

**Summary.** Comparative analysis of radiation therapy in 45 patients with oral mucosa malignancies was performed. It was established that the use of non-traditional methods of radiation therapy significantly improved immediate and long-term treatment results.

**Key words:** dynamic dose multifractionation, tumor chemomodification with small doses.

**Резюме.** Проведен сравнительный анализ лучевого лечения 45 больных злокачественными новообразованиями слизистой оболочки ротовой полости. Установлено, что применение нетрадиционных методов лучевой терапии достоверно улучшает непосредственные и ближайшие результаты лечения.

**Ключевые слова:** динамическое мультифракционирование дозы, химиомодификация опухоли малыми дозами.

**Ключові слова:** динамічне мультифракціонування дози, хемомодифікація пухлини малими дозами.

У структурі онкологічної захворюваності злоякісні пухлини голови та шиї складають, за різними даними, 5–6% (12,7–13,9 випадків на 100 тис. населення світу) [1]. Рак слизової оболонки ротової порожнини (РСОРП) посідає особливе місце серед різновидів новоутворів цих локалізацій.

Захворюваність на РСОРП у 2009 р. по Україні склала 5,1 випадку на 100 тис. населення, [2], а в Кіровоградській області величина цього показника склала 6,1 випадку (57,9% виявлено в III, 8,8% — в IV стадії). Спеціальним лікуванням було охоплено 84,2% хворих, з них тільки променевим методом — 75%, комбіноване або комплексне лікування отримали 14,2% пацієнтів. Померло до року 52,7% хворих.

Складність лікування даної патології полягає в тому, що радіочутливість пухлин ротової порожнини відносно невисока, що потребує підведення великих доз опромінення, які, втім, перевищують толерантність навколишніх нормальних тканин. Це призводить до виникнення променевих реакцій, ускладнень та ушкоджень.

Зважаючи на те, що ефективне хірургічне лікування хворих можливе тільки на ранніх стадіях процесу, і в переважній кількості випадків воно спричиняє каліцтва, та не завжди забезпечує якісне радикальне лікування, променева терапія (ПТ) є альтернативним і найбільш поширеним методом лікування хворих на РСОРП. Її проводять як самостійно, так і у складі комбінованого та комплексного лікування.

У Кіровоградському обласному онкологічному диспансері (КООД) застосовують різні методи ПТ для лікування хворих на РСОРП, в тому числі — нетрадиційне фракціонування дози та модифікацію пухлин.

Схеми нетрадиційного фракціонування дози були розроблені провідними клініками світу (зокрема російськими — МОНДКІ ім. М.В. Володимирського, РНЦР і ХТ) з урахуванням радіобіологічних принципів. Інтенсивні режими ПТ із застосуванням динамічного мультифракціонування дози показали доволі високу ефективність при лікуванні злоякісних пухлин голови та шиї.

Динамічне мультифракціонування дози сприяє подоланню радіорезистентності гіпоксичних пухлинних клітин, за допомогою малих, часто повторюваних доз опромінення призводить до їх пошкодження з накопиченням та поглибленням сублетальних ушкоджень та стримує регенерацію [3–6].

Метод радіосенсибілізації пухлини малими дозами був обґрунтований та запропонований Г.С. Календо. Підведення до пухлини малої дози радіації перед основною (терапевтичною) дозою штучно стимулює обмінні процеси, що заважає реалізації первинних неспецифічних захисних реакцій клітин, які стають більш радіочутливими. Крім того, за рахунок зменшення радіорезистентних клітин популяція їх стає одноріднішою, що уповільнює процеси регенерації. Зрештою це може призвести до зниження виживаності всієї клітинної популяції [6, 7].

Проаналізувавши досвід застосування згаданих методів ПТ з 2007 року, ми почали використовувати схему динамічного мультифракціонування дози (ДМД) і радіосенсибілізацію пухлини малою дозою радіації (РСМД).

Метою нашої роботи став порівняльний аналіз та клінічне оцінювання ефективності ПТ хворих на РСОРП при сенсибілізації пухлини малими дозами радіації, застосуванні динамічного мультифракціонування дози та традиційної променевої терапії (ТПТ) розщепленим курсом.

Радіосенсибілізацію пухлини малими дозами радіації проводили 15 хворим (14 чоловіків і 1 жінка) віком 45–81 рік із злоякісними пухлинами слизової оболонки ро-

тової порожнини, які перебували на променевому лікуванні в радіологічному відділенні Кіровоградського обласного онкологічного диспансеру в 2008–2009 рр. Динамічне мультифракціонування дози застосовували у 15 хворих (13 чоловіків і 2 жінки) віком 51–74 роки. Традиційну ПТ проводили також 15 хворим (11 чоловіків і 4 жінки) віком 45–82 роки.

У всіх пацієнтів була III стадія захворювання і морфологічно підтверджений діагноз плоскоклітинний рак. Розподіл хворих залежно від віку, методу лікування та локалізації пухлинного процесу наведено в табл. 1

Таблиця 1

Розподіл хворих залежно від віку, методів лікування та локалізації процесу

Показник		Метод лікування		
		РСМД	ДМД	ТПТ
Середній вік, р.		61,9 ± 8,3	62,5 ± 6,6	63,5 ± 8,4
Загальна кількість хворих, п		15	15	15
Локалізація	Дно порожнини рота	5	5	4
	Язик	6	4	7
	Альвеолярні відростки верхньої та нижньої щелеп	2	3	2
	Тверде піднебіння	2	3	2

Хворим проводили дистанційну ПТ на гамма-терапевтичних апаратах АГАТ-Р, РОКУС. При традиційному фракціонуванні до пухлини підводили разову осередкову дозу (РОД) 2 Гр з двох зустрічних полів 5 разів на тиждень до сумарної осередкової дози (СОД) 60–66 Гр (100–110 од. ЧДФ). При цьому на першому етапі підводили СОД 40 Гр (66 од. ЧДФ), а після 2–3-тижневої перерви — решту дози — 20–26 Гр (другий етап ПТ).

Радіосенсибілізацію малою дозою радіації [6, 7] виконували в два етапи з двотижневою перервою; РОД 2 Гр підводили з двох зустрічних полів за 4 фракції — спочатку 0,1 Гр, а через 3 хвилини — 0,9 Гр з кожного поля. На першому етапі СОД складала 40 Гр, на другому — 20–26 Гр.

Променеву терапію за однією з методик динамічного мультифракціонування дози [6, 8] здійснювали таким чином: опромінення починали укрупненою РОД 4 Гр (розділивши її на 2 денні фракції, інтервал між якими складав 4–6 годин) — перші 3 дні, далі продовжували лікування РОД по 2 Гр на день (з мультифракціонуванням двічі на добу) 5 разів на тиждень до СОД 30 Гр, з повторенням вказаного курсу через 2 тижні (СОД за два етапи — 60 Гр, 116 од. ЧДФ).

Хворим з метастатичним ураженням регіонарних лімфовузлів опромінювали також всю шию до СОД 40 Гр та прицільно — уражені лімфовузли до СОД 50–55 Гр.

Ефективність ПТ оцінювали на підставі безпосередніх та віддалених результатів за такими критеріями: а) регресія пухлини — повна (100%), часткова — понад 50% та стабілізація пухлинного процесу — регресія менше 50%; б) частота та інтенсивність променевих реакцій та ушкоджень; в) виживаність хворих у термін 1–2 роки. Отримані результати порівнювали між собою.

Усі пацієнти перенесли лікування задовільно.

Аналіз безпосередніх результатів лікування (табл. 2) свідчить, що у хворих, яким проводили нетрадиційну ПТ, був зареєстрований кращий терапевтичний ефект, ніж у пацієнтів з традиційним фракціонуванням дози. Так, рівні показників повної регресії пухлини при сенсибілі-

зації малими дозами радіації і застосуванні динамічного мультифракціонування ідентичні (46,7%), і є в 3,5 разу більшими, ніж у групі з традиційним фракціонуванням (13,33%). Також спостерігається зменшення кількості негативних результатів від 33,33% (ТПТ) до 20,0% (РСМД) і 6,6% (ДМД).

Таблиця 2

Безпосередні результати променевого лікування хворих на РСОРП залежно від методу лікування

Метод лікування	Кількість хворих, п	Результати лікування — регресія пухлини, п/%		
		повна	часткова	стабілізація
РСМД	15	7/46,7	5/33,3	3/20,0
ДМД	15	7/46,7	7/46,7	1/6,6
ТПТ	15	2/13,33	8/53,33	5/33,33

Аналіз характеру та частоти променевих реакцій та ушкоджень за рекомендаціями RTOG/EORTC (табл. 3) показав, що реакції I ступеня виникали у всіх хворих. Реакції II ступеня частіше спостерігались при традиційному фракціонуванні та РСМД — 100 і 60% відповідно. Найбільш виражені променеві реакції (III ст.) були в групі хворих, яким проводили ДМД — 73,3% проти 13,3 (РСМД) і 33,3% (ТПТ). Однак у жодного пацієнта променеві реакції не були причиною припинення лікування. Променевих реакцій IV ступеня за весь час спостереження не спостерігалось.

Таблиця 3

Променеві реакції та ушкодження у хворих на РСОРП залежно від методу ПТ

Метод лікування	Кількість хворих, п	Променеві реакції та ушкодження, п/%			
		I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.
РСМД	15	15/100	9/60	2/13,3	–
ДМД	15	15/100	3/33,3	11/73,3	–
ТПТ	15	15/100	15/100	5/33,3	–

При вивченні даних 1–2-річного виживання хворих в обстежуваних групах (табл. 4) було з'ясовано, що найкращий рівень показника 1-річної виживаності — в групі хворих, яким проводилось динамічне мультифракціонування дози (60,0%), дещо нижчий — у групі ПТ при сенсибілізації малою дозою радіації (53,3%). Обидва значення показника вищі за величину показника 1-річної виживаності групи хворих, у яких застосовували метод традиційного фракціонування дози — 46,7%. Значення показника 2-річної виживаності також найкращі в групі хворих, з динамічним мультифракціонуванням — 33,3% проти 20,0% у решті груп. Слід також відзначити, що смертність унаслідок

Таблиця 4

Виживаність хворих на РСОРП залежно від методу ПТ

Метод ПТ	Кількість хворих, п	Виживаність хворих, п/%	
		1 рік	2 роки
Сенсибілізація малою дозою радіації	15	8/53,3	3/20,0
Динамічне мультифракціонування	15	9/60,0	5/33,3
Традиційне фракціонування	15	7/46,7	3/20,0

прогресування процесу або рецидиву захворювання в групах з традиційним фракціонуванням та радіосенсибілізацією малою дозою спостерігалась у 100% випадків, тоді як у групі динамічного мультифракціонування з хворих померли впродовж одного року з інших причин.

Таким чином, можна твердити, що використання не традиційних методів ПТ вірогідно покращує безпосередні та найближчі результати лікування.

Посилення протипухлинного ефекту при застосуванні малих сенсифікуючих доз радіації супроводжується променевими реакціями I та II ступеня.

Інтенсивний режим ПТ з використанням динамічного мультифракціонування дози збільшує відсоток повної регресії пухлини, але призводить до більш виражених променевих реакцій, які, втім, не потребують припинення лікування.

## Література

1. Ragin C.C.R., Modugno F., Gollin S.M. / *J. Dent Res.* – 2007. – Vol. 86, № 2. – P. 104–114.
2. *Рак в Україні, 2008–2009. Бюл. Нац. канцер-реєстру України.* – К., 2010. – № 11. – 110 с.
3. *Матер. науч.-практ. конфер. «Нетрадиционное фракционирование дозы при лучевом и комбинированном лечении злокачественных новообразований».* – Обнинск, 2008. – С. 92–93.
4. *Лучевая терапия злокачественных опухолей / Под ред. Е.С. Киселевой.* – М.: Медицина, 1996. – 464 с.
5. *Канаев С.В. / Практик. онкол.* – 2003. – Т. 4, вып. 1. – С. 15–24.
6. *Мечев Д.С., Івчук В.П. / Промен. діагност., промен. терап.* – 2005. – Вип. 4. – С. 58–61.
7. *Мечев Д.С., Івчук В.П., Соколовська М.В., Валевахіна Т.М. / УРЖ.* – 2007. – Т. XV, вип. 2. – С. 175–177.
8. *Марандюк А.С. / Там же.* – 2005. – Т. XIII, вип. 3. – С. 344–345.

Г.В. Бондар, Ю.В. Думанський, А.В. Сидюк,  
М.Л. Тараненко

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

## Неoad'ювантна хемопротенева терапія раку шлунка

## Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer

**Summary.** The purpose of the work was to improve long-term results of treatment of patients with gastric cancer (GC) by means of working out and administration of neoadjuvant chemoradiation therapy (CRT). Fifty-two patients with GC aged 32 - 75 treated in 1999 - 2008 were analyzed. Prior to the surgery all patients were performed radiation therapy with a course of endolyphatic chemotherapy. The use of the developed method of neoadjuvant treatment for GC allowed to achieve mean duration of life of the operated patients  $3.58 \pm 0.69$  years, 5-year survival  $46.0 \pm 3.2\%$ .

**Key words:** gastric cancer, neoadjuvant chemoradiation therapy.

**Резюме.** Цель работы — улучшить отдаленные результаты лечения больных раком желудка (РЖ) путем разработки и применения способа неoad'ювантной химиолучевой терапии (ХЛТ). Проведен анализ данных 52 больных РЖ в возрасте от 32 до 75 лет, находившихся на лечении с 1999 по 2008 год. Всем пациентам в предоперационном периоде проведен курс лучевой терапии с курсом эндолимфатической химиотерапии, с последующим оперативным лечением. Применение разработанного способа неoad'ювантного лечения РЖ позволило добиться средней продолжительности жизни радикально оперированных больных  $3,58 \pm 0,69$  года, 5-летней выживаемости  $46,0 \pm 3,2\%$ .

**Ключевые слова:** рак желудка, неoad'ювантная химиолучевая терапия.

**Ключові слова:** рак шлунка, неoad'ювантна хемопротенева терапія.

Рак шлунка (РШ) залишається актуальною й остаточно не розв'язаною соціальною та медичною проблемою в усьому світі, посідаючи третє місце в структурі причин онкологічної смертності і поступаючись за цим показником лише пухлинам легень і грудної залози: на частку злоякісних пухлин шлунка припадає близько 10% летальних випадків, обумовлених пухлинною патологією [1, 2]. Щорічно РШ уражає близько 1 мільйона людей. Чоловіки хворіють частіше, ніж жінки: стандартизовані значення показників захворюваності на РШ становлять приблизно 22,0 на 100 тис. населення для чоловіків й 10,0 для жінок [2]. Рівень захворюваності на дистальний РШ у більшості країн має деяку тенденцію до зниження, тоді як частота проксимального РШ або залишається незмінною, або поступово зростає [3].

Поширення захворюваності на РШ характеризується приблизно 10-кратними географічними коливаннями. Ця патологія дуже поширена в країнах Східної Азії (Японії, Кореї, Китаї та ін.), Південної Америки й Східної Європи. Навпаки, населення Південної Азії, Північної Америки, Північної й Східної Африки та Австралії хворіє на РШ значно рідше. Лідером у захворюваності на РШ (114,7 на 100 тис. населення) є Японія [4].

В Україні РШ займає 2-ге місце в структурі онкозахворюваності чоловіків (33,7 на 100 тис. населення) і 5-ге місце — жінок (19,7), у структурі смертності від онкозахворвань РШ на 2-му місці в обох статевих групах — 18,1 й 7,2 відповідно [2].

Прогноз лікування місцево-поширеного РШ залишається невтішним: 5-річна виживаність при проростанні пухлиною серозної оболонки й наявності метастазів у регіонарні лімфатичні вузли становить 20–35%; у разі поєднання зазначених факторів та при тотальному ураженні шлунка пухлиною — звичайно не перевищує 15% [3].

Коли радикальне оперативне втручання неможливе, тривалість життя хворих обмежена декількома місяцями. Великі клінічні дослідження показали, що в структурі причин летальності від РШ на частку локорегіонарного рецидиву припадає 32–35%, перитонеальної дисемінації — 43–44%, гематогенних метастазів — 34–54% [3].

З огляду на викладене, розробка ефективних неoad'ювантних методів впливу на пухлину нині є актуальним завданням.

У Донецькому обласному протипухлинному центрі розроблений і впроваджений метод неoad'ювантного лікування РШ, який включає проведення курсу променевої терапії (ПТ) (РОД 5 Гр, СОД 25 Гр) з курсом ендолімфатичної хемотерапії (ХТ) (5-фторурацил 1,0 г/добу протягом 5 днів), з подальшим оперативним лікуванням (через 24–72 години після закінчення хемопротеневої терапії (ХПТ)).

Метою неoad'ювантної ХПТ є досягнення регресії первинної пухлини та її метастатичних осередків і збільшення пропорції радикальної (R0) резекції як основного фактора, що визначає ефективність лікування; елімінація органних мікрометастазів і циркулюючих у крові й лімфі ракових комплексів; зниження біологічного потенціалу пухлинних клітин, зменшення їхньої здатності до адгезії й росту при інтраопераційній дисемінації; зменшення кількості рецидивів, метастазів і збільшення виживаності.

З 1999 по 2008 р. за даною методикою було проліковано 52 хворих.