

полі опромінення перебували шлунок з пухлиною та зони регіонарного метастазування R1 і R2.

Розмітку полів опромінення виконували у лежачому положенні хворого після перорального введення контрастної суміші, при накладанні на живіт (у положенні лежачи на спині) та на спину (у положенні лежачи на животі) координатної сітки. Поля планували за допомогою рентгено-топометрії натще після введення контрастної суміші у шлунок хворого. На шкірі живота та спини пацієнта позначали контури шлунка і поле опромінення з відступами від його країв приблизно на 5–6 см.

У 17 осіб ПТ додатково планували за допомогою комп'ютерної томографії. Для цього під час обстеження органів черевної порожнини у положенні хворого лежачи на спині та на животі на поверхні тіла в проекції шлунка прикріплювали рентгеноконтрастний орієнтир. Визначали відстань (у сантиметрах) від орієнтиру до зовнішніх контурів шлунка у верхньому, нижньому і бічних напрямках. Після цього на животі та спині пацієнта замальовували поля опромінення та зовнішні контури шлунка, з відступами від них на 5–6 см.

Рання оцінка результатів ПТ через 2 тижні після закінчення першого етапу курсу опромінення включає вимірювання розмірів пухлини, зокрема товщини та протяжності ураженої нею стінки шлунка та контроль стану регіонарних лімфатичних вузлів.

У схемі супровідної хемотерапії використовували фторафур — 1,6 г (30 мг/кг) на день за 2 прийоми з проміжком 12 год, загальною дозою на курс лікування 40 г. Для підвищення ефективності ПТ РШ застосовували озонотерапію та кисневі коктейлі, які підвищують вміст активного кисню у тканинах організму хворого та в ділянці пухлини шлунка. Радіомодифікацію з використанням озонотерапії та кисневих коктейлів здійснено 29 хворим на РШ різних стадій. Кисневі коктейлі вони вживали протягом усього курсу ПТ по 200 мл 1 раз на день зранку [10]. Озонотерапію (внутрішні інфузії 200 мл озонованого фізіологічного розчину) проводили 3 рази на тиждень впродовж 2 тижнів перерви між етапами ПТ. Під час курсу озонотерапії пацієнти зазвичай відзначали поліпшення загального самопочуття, зменшення слабкості, появу апетиту.

У цілому проведення передопераційної ПТ не викликає виражених ускладнень під час лікування. Мінімальні й помірні симптоми променевої реакції спостерігалися у 14 осіб (26%) до закінчення першого етапу гамма-терапії. Під час запланованої перерви між етапами ПТ прояви променевої реакції були повністю купіровані.

Дані про виживання 133 хворих, радикально прооперованих у 2006–2010 роках, які отримували (основна група) та не отримували (контрольна група) хемопроменевої терапії наведено в таблиці.

Кількість років	Кількість хворих, що вижили, група			
	контрольна		основна	
	абс.	%	абс.	%
1	51	64,5	38	70,3
2	36	45,6	26	48,1
3	22	27,8	19	35,2
4	14	17,7	15	27,8

З наведених даних можна побачити, що значення показника виживання хворих, які отримували хемопроменевою терапію за зонами регіонарного метастазування, вірогідно вище, ніж у хворих, які були лише радикаль-

но оперовані. Таким чином, попередній аналіз отриманих даних свідчить про ефективність хемопроменевої терапії у хворих на РШ при опроміненні розщепленим курсом, широкими полями, з радіомодифікацією фторафуром та використанням озонотерапії й кисневих коктейлів.

Високий рівень смертності від РШ свідчить про необхідність удосконалення існуючих способів лікування цієї хвороби. Використаний спосіб хемопроменевої терапії розщепленим курсом опромінення широкими полями з радіомодифікацією фторафуром свідчить, що передопераційна хемопроменева терапія поліпшує результати лікування хворих на РШ.

Література

1. Lisa Hazard, John O'Connor, Courtney Scaife. // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12(10). – P. 1511–1520.
2. Valentini V., Cellini F. et al. // *Radiother. Oncol.* – 2009. – Vol. 92(2). – P. 176–183.
3. Leong T. // *Expert. Rev. Anticancer Ther.* – 2004. – Vol. 4, № 4. – P. 585–594.
4. Бердов Б.А., Скоропад В.Ю., Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С. Комбинированное лечение рака желудка с пред- и интраоперационным облучением. – М.: Медицина+, 2009. – С. 15–21.
5. Брехов Е.И., Привезенцев С.А., Кулешова И.Ю., Дарьялова С.Л., Бойко А.В. // *Рос. онкол. журн.* – 2003. – № 4. – С. 24–26.
6. Кравчук С.Ю., Лазар А.П. *Медицина радіологія.* – Чернівці: Місто, 2008. – С. 326–328.
7. Шипилова А.Н. и др. // *Вестн. Рос. научн. центра рентгенодиагностики Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ.* – 2006. – № 6. – С. 17–19.
8. Хворостенко М.И., Хворостенко Ю.М. // *Наук. праці.* – Т. 116, вип. 103. – С. 63–66.
9. Мительман Л.Ю. *Адьювантная лучевая терапия рака желудка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* – Томск, 2007. – С. 14–22.
10. Жилин Ю.Н. *Кислородо-аэрозольтерапия в повседневной медицинской практике: Метод. пособие.* – М.: ООО «Интер-Этон». – 2006. – С. 8–11.

А.Є. Крижанівська, М.В. Мицак, А.В. Андріїв

Івано-Франківський національний медичний університет,

Івано-Франківський обласний онкологічний диспансер

Досвід застосування хемопроменевої терапії місцево-поширеного раку шийки матки

The experience of chemoradiation therapy application in local cervical cancer

Summary. The experience of administration of chemoradiation therapy in patients with stage IB–IIIB cervical cancer is presented. Combination of radiation therapy with Xeloda in modifying doses is shown to allow to improve the efficacy and quality of treatment in this group of patients without increase in toxic effects. When paraortic and paracaval lymph nodes involvement is revealed in different terms after the treatment, paraortic and paracaval lymphadenectomy followed by chemotherapy is indicated.

Key words: cervical cancer, radiation therapy, chemotherapy, Xeloda.

Резюме. Представлен опыт применения химиолучевой терапии у больных раком шейки матки IB–IIIB стадии. Показано, что комбинация лучевой терапии с кселодой в модифицирующих дозах позволяет повысить эффективность и качество лечения данного контингента больных без повышения

токсических эффектов. При выявлении поражения парааортальных и паракаваальных лимфоузлов в разные сроки после лечения показано проведение парааортальной и паракаваальной лимфаденэктомии с последующими курсами химиотерапии.

Ключевые слова: рак шейки матки, лучевая терапия, химиотерапия, кселода.

Ключові слова: рак шийки матки, променева терапія, хемотерапія, кселода.

Рак шийки матки (РШМ) є однією з найпоширеніших пухлин у структурі жіночої онкологічної захворюваності та смертності в країнах, що розвиваються, і важливою медичною та соціальною проблемою у всіх економічно розвинених країнах. Щорічно, за даними ВООЗ, виявляється близько 500 тис. людей, які захворіли на РШМ, з них 270 тис. помирає до 1 року. В Україні РШМ залишається однією з найпоширеніших форм новоутворів, посідаючи 2-ге місце серед онкогінекологічної патології, 5-ге серед усіх злоякісних пухлин у жінок та 6-те в структурі смертності від злоякісних новоутворів. Особливе занепокоєння онкогінекологів викликає зростання частоти захворюваності на РШМ у молодому віці [1, 2].

Лікувальні можливості променевої терапії (ПТ) при місцево-поширеному РШМ обмежені розмірами пухлини. Встановлено, що ефективність лікування залежить від розмірів новоутвору: при об'ємі ураження більше 15 см³ результати 5-річної виживаності залежать від розмірів пухлини: при об'ємі понад 15 см³ результати виживання складають менше 50%, при об'ємі в межах 1 см³ — вище 80%. Хоча проведення ПТ з використанням підвищених доз приводить до зменшення частоти місцевого прогресування, променево-ушкодження тканин і органів малого таза лімітує можливість подальшого збільшення дози [3–6].

Одночасне застосування хемо- і ПТ у хворих на місцево-поширений РШМ, за даними літератури, приводить до зменшення частоти розвитку віддалених метастазів, місцевих рецидивів, зниження ризику смерті і підвищення 5-річної виживаності. Так, 5-річна безрецидивна виживаність у групі променевої і хемопроменевої терапії складала 40 і 67% відповідно, 5-річна загальна виживаність — 58 і 73%, а частота розвитку віддалених метастазів — 33 і 13%, відповідно. Серед хворих, які отримали хемопроменеву терапію, ризик смерті знизився на 36% [7–10].

Проведення хемопроменевої терапії знижує проліферативну активність та зменшує пухлину до розмірів, які дозволяють виконати радикальну операцію. За останні роки апробовано різні методи хемотерапії — болосні та багатогодинні введення 5-фторурацилу (5-ФУ), застосування препаратів платини та інші. Найбільш вивченим та ефективним є тривале введення 5-ФУ на фоні поєднаної променевої терапії (ППТ). Проте багатогодинні інфузії 5-ФУ пов'язані з певними незручностями для хворих і персоналу. Одним із шляхів вирішення даної проблеми є використання сучасного перорального цитостатика кселоди (капецитабіну), що імітує пролонговані інфузії 5-ФУ за рахунок селективної генерації в пухлинні та за високого рівня безпеки [3, 7].

Проведено обстеження і лікування 45 хворих на РШМ ІВ–ІІІВ стадії (ІВ стадія — 17 (38%) хворих, ІІ стадія — 12 (27%), ІІІВ стадія — 16 (35%)), які перебували на лікуванні в Івано-Франківському обласному онкологічному диспансері в 2009–2010 рр. Вік хворих — 28–71 рік. Гістологічно в усіх обстежених верифіковано плоскоклітинний рак. Хворі з ІВ–ІІА стадією захворювання отримували передопераційний курс дистанційної гамма-терапії РОД 2 Гр, до СОД 30 Гр з потенціюванням кселодою. Пацієнтки з ІВ–ІІІВ стадією захворювання отримували поєднану променеву терапію — сумарними осередкови-

ми дозами 80–85 Гр в т.А, 65 Гр на т.В, з потенціюванням кселодою. Групу порівняння склали хворі на РШМ ІВ–ІІІВ стадії, яким проведено променеве лікування (дози ПТ аналогічні) в 2005–2006 рр. Результати передопераційного лікування оцінювали за ступенем регресії пухлини (зменшення її розмірів, зникнення симптомів перифокального запалення, некроз пухлинної тканини), рівнем онкомаркера SCC та даними УЗД до і після завершення етапу лікування, а також на підставі оцінки хемотоксичного впливу [4, 7].

Найближчі результати оцінювали через 3 тижні після лікування згідно з класифікацією ВООЗ, до якої включені такі показники, як повна (ПР) та часткова регресія (ЧР) пухлини, стабілізація процесу (СП) та прогресування захворювання (ПЗ). Відповідь пухлини класифікували як ЧР при регресії більше ніж 50%, як СП — при регресії менше 50% або за відсутності змін розмірів пухлини. Про досягнення об'єктивної відповіді пухлини на неoad'ювантну ПХТ свідчили наявність ПР, ЧР або СП [5, 9].

Після переведення пацієнтів з ІІ стадією захворювання в операбельний стан — проводили оперативне втручання в об'ємі розширеної екстирпації матки з придатками за Вертгеймом.

Статистично результати опрацьовували за допомогою пакета статистичних програм Statistica for Windows'98.

Після передопераційного курсу ПТ (ІВ стадія) проведено оцінку ступеня регресії пухлини — ПР — 7 хворих (41%), ЧР — 9 (53%) і СП — 1 (6%). Передопераційний курс ДГТ з кселодою всі пацієнтки перенесли добре, рівні гематологічних показників і ступінь променевих реакцій дозволяли проводити лікування в запланованому об'ємі. Через 3 тижні всім хворим ІВ стадії проведено оперативне втручання в об'ємі розширеної пангістеректомії за Вертгеймом. Після отримання гістологічного висновку щодо післяопераційного матеріалу, виявлено, що у 4 (23%) хворих було метастатичне ураження тазових лімфатичних вузлів та у 3 (18%) — лімфосудинна інвазія. Всім цим хворим проведено післяопераційний курс ПТ з наступними системними курсами ПХТ.

У 5 пацієнтів з ІІ стадією захворювання (42%) за передопераційний курс ДГТ 30 Гр з кселодою не вдалося перевести пухлинний процес з нерезектабельного в резектабельний стан, і було продовжено ПТ до повної дози. Всі хворі з ІІІВ стадією захворювання отримали повний курс ППТ з потенціюванням кселодою; лікування переносили задовільно, рівні гематологічних показників дозволяли проводити заплановану терапію.

Усім хворим з ІВ–ІІІВ стадією захворювання через 3 місяці після завершення повного курсу хемопроменевої терапії, крім стандартного обстеження при диспансеризації та аналізу онкомаркера SCC, проводили комп'ютерну томографію органів черевної порожнини, малого таза і заочеревинного простору з подвійним контрастуванням. За наявності даних про метастатичне ураження парааортальних і паракавальних лімфовузлів таким хворим пропонували парааортальну та паракавальну лімфаденектомію з подальшими системними курсами ПХТ, що і було виконано у 3 пацієнтів з ІІІВ стадією захворювання. На даний момент всі хворі почувають себе задовільно.

Таким чином, застосування передопераційної ДГТ до сумарної дози 30 Гр з потенціюванням кселодою у хворих на РШМ ІВ–ІІВ стадії дозволяє перевести пухлину з нерезектабельного у резектабельний стан. Потенціювання кселодою повного курсу поєднано-променевої терапії у хворих на РШМ ІІІВ стадії дозволяє досягти повної регресії пухлини без ускладнень. При наявності даних комп'ютерної томографії про метастатичне ураження па-

рааортальних і паракавальних лімфовузлів у хворих на РШМ ШВ стадії після повного курсу поєднано-променевої терапії показана парааортальна та паракавальна лімфаденектомія з наступними системними курсами ПХТ.

Література

1. *Рак в Україні, 2008–2009.* // Бюл. Нац. канцер-реєстру України. – К. – 2010. – № 10. – 99 с.
2. Yamazaki A., Shirato H., Nishioka T. et al. // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 30, № 4. – P. 180–184.
3. Гванкова В.С., Шевченко Г.М. та ін. // *УРЖ.* – 2010. – Т. XVII, вип. 2. – С. 183–186.
4. Коломиєц Л.А., Важенін А.В. и др. // *Совр. онкол.* – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 126–132.
5. Немальцова О.А. // *УРЖ.* – 2007. – Т. XV, вип. 3. – С. 304–309.
6. Grigsby P., Perez C., Chao K. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2001. – Vol. 49, № 3. – P. 733–738.
7. Некласова Н.Ю., Жаринов Г.М., Винокуров В.Л., Скрындіца Г.М. // *Вопр. онкол.* – 2006. – Т. 52, № 5. – С. 560–563.
8. Тимова В.А., Харченко Н.В. и др. // *Там же.* – 2009. – Т. 55, № 4. – С. 471–473.
9. Hirakawa M., Nagai Y., Inamine M. et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2008. – Vol. 108, № 1. – P. 126–129.
10. Rose P. // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21 (suppl.). – P. 211–217.

¹Н.И. Крутилина, ²Д.В. Окунцев,

¹Л.Б. Пархоменко

¹ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск,

²УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»

Ближайшие результаты химиолучевого лечения больных местно-распространенным раком гортани с применением лучевой терапии в режиме ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы в опухоли

Immediate results of chemoradiation therapy for local laryngeal cancer using accelerated hyperfractionation with tumor dose escalation

Summary. Immediate results of chemoradiation therapy (CRT) for local laryngeal cancer (LC) with the use of accelerated hyperfractionation with tumor dose escalation were compared with those of standard RT. Immediate CRT results of accelerated hyperfractionation with staged dose increase in the tumor significantly higher when compared with RT in traditional fractionation mode. The mode was most advantageous in patients with stage IV LC with metastases to the cervical nodes. The original method of conformal CRT in dynamic accelerated hyperfractionation with gradual dose increase in the tumor did not cause increase of incidence of severe radiation reactions in the mucous membrane of the oropharyngeal area and laryngeal cartilages.

Key words: laryngeal cancer, chemoradiation therapy, accelerated hyperfractionation with tumor dose escalation.

Резюме. Вивчені найближчі результати хемопроменевого лікування (ХПЛ) хворих з місцево-поширеним раком гортані (РГ) із застосуванням променевої терапії (ПТ) в режимі прискореного гіперфракціонування з ескалациєю дози в ділянці пухлини порівняно зі стандартною методикою ПТ. Безпосередні найближчі результати ХПЛ при застосуванні режиму прискореного гіперфракціонування з поетапним збільшенням дози в пухлині вірогідно вищі порівняно з ПТ у традиційному режимі фракціонування. Найбільшу перевагу даний режим показав у хворих

із РГ IV стадії захворювання та при наявності метастатичного ураження лімфовузлів шії. Розроблений метод конформного ХПЛ у режимі динамічного прискореного гіперфракціонування з поступовим збільшенням дози випромінювання в пухлині не посилює частоти тяжких гострих променевих реакцій з боку слизової оболонки орофарингеальної зони та хрящів гортані.

Ключові слова: рак гортані, хемопроменева терапія, режим прискореного гіперфракціонування з ескалациєю дози в пухлині.

Ключевые слова: рак гортани, химиолучевая терапия, режим ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы в опухоли.

Целью исследования явилось изучение непосредственных и ближайших результатов химиолучевого лечения больных местно-распространенным раком гортани (МРРГ) с использованием лучевой терапии (ЛТ) в режиме ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы в области опухоли по сравнению с конвенциональной ЛТ.

Материалом для исследования послужили клинические данные 126 больных с морфологически подтвержденным диагнозом плоскоклеточного рака гортани и грушевидного синуса III–IVa стадии (T3–4N0–3M0). В зависимости от методики ЛТ больные рандомизированы на две группы: основную — 63 человека, облучавшихся в режиме ускоренного гиперфракционирования дозы, и контрольную (63 пациента), облучение в которой проводилось в режиме обычного фракционирования дозы.

Распределение больных в зависимости от локализации опухоли было одинаковым в обеих сравниваемых группах. Гистологическая структура опухоли в обеих группах представлена плоскоклеточным раком с преобладанием в основной и контрольной группе плоскоклеточного рака с орогошением: 67,1 и 63,4% соответственно. Преимущественно наблюдалась средняя степень дифференцировки плоскоклеточного рака (Grade 2 — по 81,0% больных). Высоко- и низкодифференцированные опухоли (Grade 1 и 3 соответственно) обнаружены только у 19,0% больных с незначительной разницей в каждой из групп. Различия статистически не достоверны ($p > 0,1$).

В основной группе чаще встречались больные с IV стадией — 34,9%, по сравнению с контрольной — 20,6%. Кроме того, в основной группе преобладали метастатические формы рака (53,9 и 43,0% соответственно). Различия также статистически не достоверны ($p > 0,1$).

Таким образом, несмотря на незначительные различия, анализируемые группы больных МРРГ по возрасту, морфологической характеристике опухоли, локализации и стадии первичной опухоли статистически достоверно не различаются и являются полностью сопоставимыми.

Конформная ЛТ в режиме ускоренного гиперфракционирования с постепенным наращиванием дозы излучения в опухоли выполнялась непрерывно в два этапа. На первом этапе проводилось облучение первичной опухоли и зон регионарного метастазирования — РТВ1 в разовой очаговой дозе (РОД) 1,2 Гр дважды в день через 6 часов 5 дней в неделю. Суммарная очаговая доза (СОД) в РТВ1 составляла 36 Гр за 15 дней (3 недели). На втором этапе проводились две фракции в день (5 дней в неделю в течение 2 недель) в разных разовых дозах на два объема облучения: РОД 1,8 Гр на РТВ1 и через 6 часов РОД 1,6 Гр на РТВ2 (локально на опухолевые очаги); СОД за два этапа: РТВ1 — 54 Гр, РТВ2 — 70 Гр. Общее время всего курса ЛТ — 5 недель. Одновременно в 1-й и 22-й дни облучения проводилась внутривенная инфузия цисплатина 100 мг/м².

Стандартная схема ЛТ проводилась РОД 2 Гр, один раз в день, 5 дней в неделю, СОД 70 Гр за 7 недель. Схема сопутствующей химиотерапии: внутривенная инфузия цисплатина 100 мг/м² в 1-й, 22-й и 43-й дни облучения.