

контрольної груп, у пізньому і віддаленому періодах — 21 хвору основної і 18 — контрольної груп.

Для верифікації діагнозів та оцінки ефективності супровідного лікування використовували: загальноклінічні, інструментальні, радіологічні, статистичні методи, патоморфологічний аналіз токсичності ПТ, визначення якості життя.

Біоелектричну активність міокарда та ознаки коронарної недостатності та (чи) ПСР досліджували за даними електрокардіографії (ЕКГ).

Стан центральної, мозкової та периферичної гемодинаміки, скоротливу здатність міокарда оцінювали за допомогою реографії, ехокардіографії (Ехо КГ) та доплерографії.

Аналіз токсичності ПТ доповнювали, використовуючи протокол градації токсичних ефектів терапії усіх видів, розроблений Національним інститутом раку США — Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 3.0 (CTCAE).

Якість життя хворих на РГЗ оцінювали за допомогою шкали стану активності ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

Застосовували параметричні методи статистичного аналізу вірогідності динаміки середніх величин з використанням коефіцієнта Стьюдента (пакет Statistica 6).

Аналіз безпосередніх і віддалених результатів лікування серцево-судинних ускладнень у хворих на РГЗ показав, що в процесі ПТ у перші дні лікування стан ССС у більшості випадків залишався без змін. Погіршився він лише в 4,8 % хворих основної групи порівняно з 44,4 % осіб контрольної групи ($p \leq 0,05$). У хворих основної групи і через 6 місяців після ПТ не спостерігали ознак нестабільної стенокардії, лише у 33,3 % з них відзначали нестабільність АТ порівняно з 88,9 % осіб контрольної групи. У 9,5 % пацієнтів основної та в 50 % контрольної групи середні значення ЧСС перевищували 80 уд./хв. Погіршення коронарного кровообігу на ЕКГ відзначено також лише в 4,8 % хворих основної порівняно з 22,2 % пацієнток контрольної групи.

Провокування екстрасистолії спостерігалось також у переважної більшості хворих контрольної групи, на відміну від основної, а миготливої аритмії — в 16,7 % пацієнток контрольної групи при її повній відсутності в основній ($p < 0,05$).

Найбільш значущі розбіжності стосувалися змін з боку скоротливої здатності міокарда, що проявлялося клінічними даними і подальшим прогресуванням інструментальних показників ХСН. Так, у 4,8 % пацієнток основної групи відзначалася задишка у спокої (порівняно з 38,9 % жінок контрольної групи); у 9,5 % хворих основної та в 27,8 % контрольної групи були периферичні набряки ($p < 0,05$). Реографічні та сонографічні показники, що характеризують стан інотропної функції серця — УОК та ФВ ЛШ — через 6 місяців після ПТ знизилися в 33,3 % осіб основної та в 83,3 % — контрольної групи. Зниження ФВ міокарда ПШ відзначали в 42,9 % пацієнток основної та в 83,3 % контрольної групи ($p < 0,01$).

У осіб з набуту кардіологічною патологією в різні терміни після ПТ спостерігали 2-й і 3-й ступінь її токсичності, насамперед, за вираженістю стенокардії, прискоренням серцевого ритму (СР) та зниженням пульсового АТ (рис. 1).

Результати опитування даної категорії спостережуваних хворих показали, що 50 % пацієнток працездатного віку до роботи не повернулися, а почали оформлювати документи на інвалідність. Жодна пацієнтка не приймала регулярно медикаментозних препаратів; 28 % двічі звер-

талися до лікаря внаслідок погіршення стану ССС; 39 % — пройшли повторний курс стаціонарного лікування і без помітного поліпшення самопочуття були виписані, щоб продовжити амбулаторну терапію.

Проведене за методикою ECOG дослідження якості життя пацієнток впродовж першого року спостереження показало, що в 43 % осіб основної, порівняно з 17 % — контрольної групи, збереглася здатність до активного способу життя ($p < 0,05$), 83 % хворих основної та 57 % контрольної групи належали до 2-ї градації порушення якості життя, що виявлялося в нездатності виконувати роботу, яка вимагала значних фізичних зусиль ($p < 0,05$). Це підтвердило перевагу використання медикаментозного лікування серцево-судинних ускладнень до початку і в процесі комбінованого лікування (рис. 2).

Виходячи з результатів дослідження, можна дійти висновку, що у хворих на РГЗ із супутньою ХСН, зумовленою АГ чи (та) ІХС, своєчасна діагностика й корекція серцево-судинних ускладнень підвищує ефективність супровідного лікування; сприяє запобіганню прогресування ранніх і пізніх наслідків ПТ; поліпшує якість життя.

¹А.В. Сакало, ²О.В. Щербина, ³Т.М. Говоруха,

¹В.С. Сакало, ³Л.М. Синюшкіна

¹ДУ «Інститут урології АМН України», Київ,

²Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика,

³Київський міський клінічний онкологічний центр

Результати променевої терапії або спостереження у хворих на семіному яєчка І стадії

The results of radiation therapy or observations in patients with stage I testicular seminoma

Summary. The results of treatment and incidence of relapses of 238 patients with stage I testicular seminoma after radiation therapy (RT) and only observation tactics were analyzed.

Long survival of patients with stage I seminoma is high. Both tactics (adjuvant RT and observation) give long survival. RT results in less number of relapses. The advantages of observation tactics are absence of radiation side-effects. The task consists in identification of prognostic factors promoting relapse development.

Key words: testicular seminoma, radiation therapy, observation tactics.

Резюме. Проанализированы результаты лечения и частоты рецидивирования у 238 больных семиномой яичка I стадии после лучевой терапии (ЛТ) и тактики только наблюдения.

Длительная выживаемость больных с I стадией семиномы высокая. По нашему мнению, обе тактики — адьювантной ЛТ и наблюдения дают длительную выживаемость. Следствием ЛТ является значительно меньшее количество рецидивов. Преимущество тактики наблюдения в отсутствии побочных эффектов облучения. Задача состоит в идентификации прогностических факторов, способствующих возникновению рецидивов.

Ключевые слова: семинома яичка, лучевая терапия, тактика наблюдения.

Ключові слова: семінома яєчка, променева терапія, тактика спостереження.

Герміногенні пухлини яєчка зустрічаються переважно у чоловіків молодого віку, в середньому 35 років. Майже 75 % хворих мають I клінічну стадію без доказів метастазування. Лікування починають з високої однобічної

орхієктомії. В подальшому рекомендують тактику тільки спостереження або променевої терапії (ПТ) [1, 2]. Останню призначають до 20 Гр за 10 фракцій на парааортальну зону. В минулому ПТ проводили крупнішими дозами і використовували більші поля опромінення. Променева дія може супроводжуватися низкою побічних явищ, мати тривалі небажані наслідки: неплідність, серцево-судинні і кишкові розлади, вторинні пухлини. Тактика тільки спостереження дає можливість уникнути небажаних наслідків опромінення.

Метою роботи було вивчення частоти рецидивів у хворих на семіному яєчка в І клінічній стадії, яким проводили тактику активного спостереження або ад'ювантної ПТ після видалення первинної пухлини.

З 1970 до 2007 рр. ми спостерігали 238 осіб віком 18–72 років (середній вік 37 років), хворих на семіному яєчка І стадії. У всіх пацієнтів було виконано високу орхіфунікулектомію. Стадію хвороби визначали за даними КТ органів грудної, черевної порожнини і малого таза. Визначали рівень альфафетопротеїну (АФП), бета-хоріонічного гонадотропіну (βХГТ) і лактатдегідрогенази (ЛДГ). Променевою терапією проводили 142 хворим, 96 — тільки спостереження.

Активне спостереження включало обстеження кожні 3 міс. протягом 2 років, потім — 1 раз на рік. Проводили фізикальний огляд, рентгенографію ОГП, визначали рівень пухлинних маркерів. У перший рік виконували КТ кожні 6 міс., потім — УЗД під час кожного огляду.

Променевою терапією проводили на апаратах АГАТ-С, РОКУС-АМ, лінійному прискорювачі з двох протилежних полів. Сумарна осередкова доза дорівнювала 40 Гр до 1980 р., потім — 36 Гр. Опромінювали зону парааортальних лімфовузлів по 2 Гр 5 разів на тиждень.

Отримані результати обробляли статистично. Враховували тривалість безрецидивного періоду, місце рецидиву, рівень маркерів, ефективність лікування рецидиву.

Середній термін спостереження за хворими після тільки орхієктомії і спостереження складав 5,2 року (від 0,6 до 12 років). У 15 (15,5%) з 96 хворих, яким проводили спостереження, діагностовано рецидив хвороби. У 13 пацієнтів виявлено метастази в заочеревинні лімфовузли, у 1 — в легені та ще 1 — в легені і лімфовузлі межистиння. Клінічно тільки у 4 (26,7%) хворих були прояви хвороби під час рецидиву. При фізикальному огляді прояви хвороби визначено тільки в 3 пацієнтів, КТ підтвердила діагноз рецидиву в усіх 15 (100%) пацієнтів. При виявленні рецидиву призначали хемотерапію (ХТ). Якщо розмір рецидиву не досягав 2 см (4 хворих), застосовували ХТ за схемою ЕР (3 курси), при метастазах більших розмірів (8 хворих) — за схемою ВЕР (3–5 курсів). Контрольне обстеження проводили після третього курсу ХТ. У 2 хворих з розмірами метастазів понад 2 см виникли повторні рецидиви, успішно проліковані ПТ.

У всіх 15 пацієнтів була хороша ініціальна відповідь на лікування. У 4 — з масивними заочеревинними метастазами — діагностували резидуальну пухлину менше 3 см в діаметрі. В усіх хворих із залишковою пухлиною відмічено стійку ремісію протягом 14–36 міс. Один хворий з метастазами в легені помер від рецидиву семіноми. Канцер-специфічне 8-річне виживання після орхієктомії склало 99%.

У 12 (8,4%) зі 142 хворих, які отримували ПТ, діагностували метастазування захворювання. Рецидиви хвороби в легенях виникли у 3, в заочеревинних лімфовузлах і легенях — у 3, у межистинні і надключичних лімфовузлах — у 5, в заочеревинних лімфовузлах — у 1 хворого. Лікування метастазів було успішним у 10 з 12 хворих. У пацієнтів з рецидивом хвороби застосовували

ХТ з препаратами платини. Від прогресування семіноми померли 6, з інших причин, не пов'язаних з основною хворобою, — 10 пацієнтів; 10-річне канцер-специфічне виживання становило 95,5%.

Побічні явища і реакції після ад'ювантної ПТ розвивалися як під час опромінення, так і протягом 3–6 міс. після лікування. Найпоширенішими серед них були диспепсія (9,0%), неплідність (41,2%), гіперпігментація шкіри (32,0%), телеангіектазія в зоні опромінення (18,0%), злоякісні пухлини інших органів — у віддаленому періоді (2,1%). Середня тривалість спостереження за хворими після ПТ складала 12 років (від 0,5 до 14).

Порівняння результатів лікування між двома групами свідчить, що кількість рецидивів істотно більша в групі хворих після орхієктомії і спостереження (15,5%) порівняно з хворими після ад'ювантної ПТ (8,4%). Проте, сучасна ХТ при вчасному застосуванні в разі виникнення рецидиву майже повністю нівелює різницю у віддалених результатах терапії між групами (які складають близько 96–99% в пацієнтів обох груп).

Місце виникнення рецидиву є важливою особливістю в групах. Більшість рецидивів, як показують спостереження, виникає в ретроперитонеальному просторі, що вимагає проведення КТ-сканування через регулярні інтервали. На противагу цьому рецидиви після опромінення майже ексклюзивно мають місце в позазаочеревинному просторі, переважно в грудній порожнині, що потребує відповідного моніторингу.

Аналіз результатів дослідження свідчить, що тактика тільки орхієктомії і спостереження або ад'ювантної ПТ дає однаково тривале виживання (96–99%). Токсичність лікування, якість життя, моніторинг за хворими є дискусійними щодо досягнення максимального ефекту при мінімальній кількості побічних явищ. Частота рецидивів після самого тільки спостереження була 15,5 і 8,4% — після ПТ.

Рецидиви після ПТ виникали поза зоною опромінення (як правило в легенях і межистинні). При самому спостереженні вони траплялися переважно в заочеревинних лімфовузлах. Після ПТ спостерігаються вторинні пухлини [5]. Застосування ХТ з приводу рецидиву збільшує вірогідність виникнення вторинної пухлини, як і частоту кардіоваскулярних ускладнень [5].

Інтерес до тактики спостереження виник у зв'язку з відсутністю ускладнень внаслідок застосування ПТ.

Необхідно враховувати фактори ризику рецидиву в І стадії семіноми. Їх важко ідентифікувати і оцінити. R. Warde (1997) вважає, що розмір первинної пухлини більше 4 см та залучення rete testis є незалежними прогностичними факторами ризику виникнення рецидиву (ризик 12% при наявності одного і 32% — обох факторів) [3].

Іспанська об'єднана група з вивчення герміногенних пухлин вперше запропонувала ризик-адаптовану стратегію вибору тактики лікування [4, 5]. Для хворих з розміром пухлини менше 4 см і відсутністю ураження rete testis рекомендується тактика тільки спостереження. Всім іншим проводять 2 цикли карбоплатину [5].

Необхідне подальше вивчення факторів ризику виникнення рецидиву, таких як вік хворого, доопераційний рівень βХГТ, проростання білкової оболонки та придатка яєчка.

Хворим на семіному яєчка І стадії властива велика тривалість життя. Токсичність внаслідок додаткового лікування (променева терапія, поліхемотерапія) має важливе значення. Тактика спостереження виправдана у хворих, у яких відсутні фактори ризику рецидивів, проте вона має недоліки: у випадку виникнення рецидиву об'єм лікування більш обтяжливий порівняно з ад'ювантною тера-

пісю після орхіектомії. Крім цього, рецидиви нерідко виявляють із запізненням, коли їх об'єм є значним, що потребує чималих зусиль для лікування.

Література

1. Hamilton C., Easton A., Peelcham M. et al. // *Radiother. Oncol.* – 1986. – Vol. 6. – P. 115–120.
2. T. Oliver R., Mason M.D., Mead C.M. // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 293–300.
3. Warde R., Specht L., Herwich A. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 1844–1882.
4. Aparicio J., Garcia M., Maroto P. et al. // *Urol.* – 2007. – Vol. 70. – P. 777–780.
5. Aparicio J., Germa J., Garcia M., et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, № 34. – P. 8717–8823.

Н.Г. Семикоз, Р.В. Іщенко, М.Л. Тараненко

Донецький обласний протипухлинний центр

Внутріартеріальна хемосенсибілізація при променевої терапії метастазів колоректального раку у печінку

Intra-arterial chemosensibilization at radiation therapy for liver metastases in colorectal cancer

Summary. A method of intra-arterial chemosensibilization with radiation therapy developed at Donetsk regional antitumor center is described. Combination of radiation therapy and intra-arterial chemosensibilization is indicated in patients with multiple metastases to the liver who are not indicated surgery.

Key words: liver metastases, colorectal cancer, radiation therapy, intra-arterial chemotherapy.

Резюме. Описан способ внутріартеріальної хемосенсибілізації в комбинації з лучової терапией, разработанный в Донецком областном противоопухолевом центре.

Сочетанное применение лучевой терапии и внутріартеріальной хемосенсибілізації показано у больных с множественным метастатическим поражением печени, хирургическое лечение которых не рекомендуется.

Ключевые слова: метастазы в печень, колоректальный рак, лучевая терапия, внутріартеріальная химиотерапия.

Ключові слова: метастазы в печінку, колоректальный рак, променева терапія, внутріартеріальна хемотерапія.

Актуальність пошуку нових методик комплексного лікування злоякісних пухлин, особливо метастатичних форм захворювання, диктується невтішними результатами лікування даної категорії хворих, навіть у рамках найбільших міжнародних міжцентрових досліджень і неухильним зростанням рівнів захворюваності. У доступній літературі та інтернет-виданнях з'явилися нечисленні відомості про застосування дистанційної променевої терапії (ДПТ) в паліативному лікуванні хворих із метастатичним ураженням печінки [1, 2].

Нині багато лікарів загальної практики, і навіть онкологів, ставляться до пацієнтів із вторинним пухлинним ураженням печінки, як до артіоги безнадійних хворих, яким проводять тільки симптоматичну терапію.

На жаль, наявні нечисленні публікації стосовно цієї проблеми не дозволяють зробити однозначних висновків про найбільш ефективні методи лікування. З одного боку, можна припустити, що таким є хірургічний метод [3]. Проте, незважаючи на обнадійливі результати, слід визнати, що оперативне лікування досі застосовують лише окремі хірурги і в обмеженій кількості хворих.

Оптимізація лікування онкологічних хворих із метастатичним ураженням печінки та поліпшення якості життя пацієнтів і зниження психосоціального аспекту проблеми за рахунок зменшення кількості та інтенсивності ускладнень і побічних реакцій є актуальними завданнями сьогодення.

Для вторинних уражень печінки характерні множинні метастатичні вузли і, як наслідок, залучення до пухлинного процесу значного об'єму печінкової паренхіми. Множинне ураження печінки реєструється в 75% спостережень, одиничні метастази — в 16%, а солітарні — лише у 9% хворих [4].

Встановлено, що при метастазах у печінку раку грудної залози і товстої кишки тривалість життя хворих дещо більша, ніж при метастазах раку шлунка, підшлункової залози, навіть у випадках низькодиференційованих новоутворів. Відмічено також, що при множинному ураженні печінки середня тривалість життя хворих зменшується в 1,4 рази. Прогноз різко погіршується при явищах асцити (середня тривалість життя без лікування в цьому випадку складає всього 33 дні) [5].

У початкових стадіях розвитку метастази в печінку мають практично безсимптомний перебіг, що значно утрудняє їх ранню діагностику. І лише при їх зростанні, розтягненні капсули печінки, стисненні печінкових жовчних шляхів, клінічна картина стає все більш вираженою. Обтяжливі симптоми ураження печінки — болі і відчуття розпирання в животі, інтоксикація і анорексія, жовтяниця й пов'язані з нею ускладнення, фебрильна температура ледь піддаються «класичній» симптоматичній корекції.

Слід підкреслити, що досі немає однозначної думки щодо доцільності використання променевої терапії (ПТ) та стандартів лікування метастатичних уражень печінки. Широкому використанню ДПТ при цьому великою мірою перешкоджає побоювання спричинити променеве ушкодження печінки. Так, Ingold J.A., Reed G. V., Kaplan H.S. (1965) відзначали появу гепатиту при опромінюванні печінки в дозі 40 Гр у 3 з 4 хворих [3].

В основі патогенезу променевого гепатиту лежать такі чинники, як оклюзія вен, порушення процесів регенерації на клітинному рівні, пригнічення процесів синтезу ДНК, в результаті чого і відбувається загибель печінкових клітин, атрофія паренхіми.

Деякі автори, втім, все ж повідомляють про ефективне застосування ПТ у хворих з метастазами пухлини в печінку. Так, наприклад, Lightdale C.J., Wasser J. (1979) описують лікування таких хворих, з огляду на патогенетичну основу променевого ушкодження — дистанційне опромінювання вони застосовували у поєднанні з введенням антикоагулянта (варфарину). При такому варіанті опромінювання науковці не спостерігали розвитку променевого гепатитів при сумарних дозах тотального опромінювання 30–50 Гр. У спільному дослідженні Borget B.V., Gelber R., Brsdy L.W. (1981) ДПТ була проведена 109 хворим з метастатичним ураженням печінки. При солітарних метастазах увесь орган опромінювали в дозі 30,0–30,4 Гр за 15–19 фракцій і додатково в дозі 20 Гр — прицільно уражену ділянку. При множинних осередках ураження сумарна доза на весь об'єм печінки складала 21–37 Гр за 7–15 фракцій. В результаті проведення ПТ за такою методикою у 55% хворих досягнуто зменшення болів, у 49% — нудоти, у 45% — зниження температури тіла, у 33% — зменшення асцити, 28% — поліпшення апетиту та у 27% — зменшення жовтяниці. При цьому, в жодного пацієнта лікування не ускладнилося розвитком променевого гепатиту.

Такі результати дозволяють зробити висновок про ефективність ПТ метастатичного ураження печінки.