

Отже, переоснащення онкологічних закладів (якого потребує кожна область України) і закупівля сучасних високодозних шлангових апаратів із системами планування терапії і забезпечення контролю якості променевого лікування взагалі (відповідно до вимог МАГАТЕ) є вкрай необхідним для багатьох тисяч онкологічних хворих. Наявність тільки одного шлангового апарата в області (особливо зіх 30–40-річним «стажем роботи») є нонсенсом і ніяк не сприяє розвитку променевої терапії в Україні з таким бажаним її наближенням до «єдиного радіологічного і онкологічного простору Європи».

Оптимальним для сьогодення нашої медицини може бути організація і введення в дію 3–4 центрів променевої терапії (як це було зроблено в м. Рівне в 2011 році [5]), де відповідні хворі могли би вчасно отримати необхідне лікування за показаннями: на лінійному прискорювачі з 3D-плануванням, ⁶⁰Co-апараті, 2 шлангових апаратах, рентгенотерапевтичному апараті.

Великим гальмом у розвитку променевої терапії взагалі є відсутність у медичному класифікаторі МОЗ України спеціальності медична фізика (введена в багатьох країнах світу, зокрема в Росії та Білорусі), тим самим це не дозволяє залучати фізиків до сумісної праці в необхідній для України кількості.

Література

1. Мечев Д.С., Пулипенко М.І., Чеботарьова Т.І. // *Укр. мед. часоп.* – 1997. – Т. 2. – С. 22–28.
2. Peter C., Brady L. *Principles and practice of radiation oncology.* – New-York, 2007. – 1876 p.
3. Федько О.А., Коваленко Ю.М. *Показники діяльності радіологічної служби в Україні.* – К., 2010. – 80 с.
4. Думанський Ю.В., Семікоз Н.Г. // *Новоутворення.* – 2007. – Т. 2. – С. 57–59.
5. Мечев Д.С. // *УРЖ.* – 2011. – Т. XIX, вип. 4. – С. 479–484.

И.И. Минайло, Н.А. Артемова,
О.И. Моисеева, А.Р. Екшембеева

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»,
Минск, Республика Беларусь

Современные подходы к лечению местнораспространенного рака оротофарингеальной зоны

Contemporary approaches to treatment of local oropharyngeal cancer

Summary. Various modes of modified radiation therapy are used with the purpose to improve the clinical results of treatment for local oropharyngeal cancer.

Application of radiation therapy with dose intensity modulation using simultaneous integrated boost allowed to improve the immediate results of the treatment for local oropharyngeal cancer without metastases.

Key words: oropharyngeal cancer, radiation therapy, simultaneous integrated boost.

Резюме. З метою поліпшити клінічні результати лікування місцевопоширеного раку оротофарингеальної зони застосовують різні режими модифікованої променевої терапії. Застосування променевої терапії з модуляцією інтенсивності дози із використанням симультанного інтегрованого буста дозволило підвищити безпосередні результати лікування пацієнтів із місцевопоширеним раком оротофарингеальної зони без віддалених метастазів.

Ключові слова: рак оротофарингеальної зони, променева терапія, симультанний інтегрований буст.

Ключевые слова: рак оротофарингеальной зоны, лучевая терапия, симультанный интегрированный буст.

Злокачественные опухоли ротоглотки занимают второе место по частоте встречаемости среди опухолей глотки (30–35%). Новообразования чаще всего развиваются в области небных миндалин (63,7–85,0%), корне языка и мягком небе (10–26%), задней стенке глотки (5,0–9,1%). Ротоглотка имеет богатую лимфатическую систему. Поэтому почти в половине случаев при первичном обращении пациенты имеют метастазы в регионарных лимфатических узлах. За последние десять лет в Республике Беларусь число ежегодно регистрируемых случаев злокачественных опухолей ротоглотки увеличилось с 204 в 1996 г. до 292 — в 2005 году (в 1,4 раза), в 2010 году — уже было зарегистрировано 727 вновь выявленных случаев рака оротофарингеальной зоны. Пик заболевания приходится на возраст от 51 до 60 лет. Рак ротоглотки встречается у мужчин чаще, чем у женщин (соотношение 9:1).

Несмотря на то, что данные новообразования относятся к опухолям визуальной локализации, у 70% больных имеется поражение регионарных лимфоузлов, у 15% — отдаленные метастазы.

В настоящее время нет единого подхода к выбору оптимальных методов лечения рака ротоглотки. В то же время хирургическое вмешательство и адьювантная лучевая терапия (ЛТ) являлись стандартом лечения в большинстве случаев. Выполнение радикальной операции таким больным часто невозможно из-за распространенности опухолевого процесса к моменту первичной диагностики. Результаты конвенциональной ЛТ пациентов с местнораспространенным раком ротоглотки остаются неудовлетворительными. Поиск путей улучшения результатов лечения, а также стремление избежать калечащей операции привели к применению комбинированного химиолучевого лечения данной категории больных.

На основе представлений об особенностях реагирования нормальных и опухолевых тканей на различные виды радиационных воздействий разрабатываются и совершенствуются способы повышения эффективности противоопухолевого действия ионизирующих излучений. Большие перспективы в этом направлении связаны с использованием достижений в управлении радиочувствительностью опухоли и нормальных тканей организма. Применение нетрадиционных методов подведения дозы излучения представляется одним из перспективных способов радиомодификации [1].

В настоящее время имеется большое число рандомизированных исследований по нетрадиционным методам лучевого лечения. L. Pinto соавт. сообщили о результатах рандомизированного исследования, проведенного в Бразилии [2]. В исследовании приняли участие 98 больных с плоскоклеточным раком ротоглотки III–IV стадий. Использовали РОД 1,1 Гр 2 раза в день, СОД составила 70,4 Гр. Этот режим сравнивался со стандартным режимом фракционирования дозы. Общая выживаемость за 42 месяца наблюдения составила 27% при гиперфракционировании и 8% при стандартном ($p = 0,03$). Было продемонстрировано существенное преимущество при проведении гиперфракционирования. Частота локального контроля была в 3,5 раза выше в группе больных с гиперфракционированием. Острые лучевые реакции со стороны слизистой оболочки полости рта, ротоглотки и кожи при гиперфракционировании появились раньше, чем при стандартном варианте ЛТ.

Протокол EORTC 22791 считается одним из наиболее существенных исследований, выполненных в этой области онкологии [3]. В данное исследование вошли 356 пациентов, страдающих раком ротоглотки T2–3N0–1. Авторами проведен сравнительный анализ результатов лечения больных, получивших ЛТ в классическом режиме фракционирования дозы в СОД 70 Гр, при РОД 2 Гр и в режиме гиперфракционирования — СОД 80,5 Гр, при РОД 1,15 Гр 2 раза в день с 4–6 часовым перерывом между дневными фракциями. Анализ 5-летнего локорегионарного контроля показал преимущества гиперфракционирования: 59 % против 40 % при стандартном режиме фракционирования дозы. Отмечено увеличение частоты поздних постлучевых повреждений III степени у пациентов, получивших гиперфракционирование по сравнению с классическим режимом фракционирования дозы: 27 % и 14 % соответственно. Однако различия были статистически недостоверны [3].

Известен режим ускоренного фракционирования дозы, разработанный в Vernon Hospital (Англия) — непрерывная ускоренная ЛТ (CHART), при которой РОД 1,5 Гр подводилась 3 раза в день с 6-часовым интервалом между фракциями в течение 12 дней до СОД 54 Гр [4]. Было сообщено о результатах лечения 92 больных раком головы и шеи, включая 31 большого плоскоклеточным раком ротоглотки. Большинство пациентов имели распространенную форму опухолевого процесса, соответствующую III–IV стадиям. Трехлетняя частота локорегионарного контроля составила 49% по сравнению с 36% в историческом контроле. У большинства больных отмечались тяжелые острые лучевые реакции.

Модифицированные режимы фракционирования, особенно гиперфракционирование, привели к значительному улучшению показателей общей выживаемости, если ЛТ применялась в качестве единственного метода лечения. Ускоренное фракционирование в виде сплит-курса или со снижением общей дозы не приводит к повышению общей выживаемости. Vourhis и др. пришли к такому же заключению: авторы установили, что модифицированные режимы фракционирования показали небольшое, но значительное преимущество в выживаемости по сравнению с конвенциональным режимом [5].

Таким образом, применение интенсивных нетрадиционных режимов фракционирования дозы не приводит к статистически достоверному улучшению показателей локорегионарного контроля по сравнению со стандартным режимом фракционирования дозы. Одновременно приходится признать увеличение частоты тяжелых острых лучевых реакций при этом виде облучения.

В связи с тем, что надежды клиницистов на улучшение результатов лечения злокачественных опухолей головы и шеи с помощью различных методов нестандартного подведения дозы облучения оправдались не полностью, в протоколы лечения таких больных начали включать химиотерапию [6]. Целью одновременного назначения полихимиотерапии и лучевой терапии является увеличение частоты полных регрессий как со стороны первичной опухоли, так и регионарных метастазов, увеличение безрецидивной выживаемости, сохранение формы и функции органов головы и шеи. Согласно рандомизированному исследованию, у пациентов с неоперабельными опухолями головы и шеи добавление к облучению цисплатина с фторурацилом достоверно увеличивает 3-летнюю выживаемость с 10 до 24% [5, 7]. Pignon J.P. et al. [8] провели мета-анализ работ, посвященных химиолучевому лечению пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи. По их данным, увеличение 5-летней выживаемости действительно происходит на 8 % ($p < 0,001$) при одновременном использовании облучения и химиотерапии.

В мета-анализе, проведенном MARCH Collaborative Group, было показано абсолютное преимущество в 5-летней выживаемости на 6,5% при одновременном химиолучевом лечении [9]. Согласно данным MARCH мета-анализа, наиболее положительные результаты были получены при комбинации ЛТ с 3 курсами цисплатина (100 мг/м²), который является стандартным режимом. Небольшое, но значительное преимущество в выживаемости было установлено для всех химиолучевых режимов, неоадьювантного, адьювантного или одновременного: 4,5% за 5 лет [9]. Этот эффект был обусловлен повышением показателей локального контроля и в меньшей степени снижением частоты отдаленного метастазирования. В то же время данные MARCH мета-анализа показали отсутствие различий в ответе на химиолучевое лечение в зависимости от локализации первичного очага (полость рта, ротогортаноглотка, гортань). В опубликованном мета-анализе было установлено преимущество в общей выживаемости на 12 месяцев при дополнении химиотерапии к конвенциональной лучевой терапии или режимам с модифицированным фракционированием [10]. Однако не было отмечено преимущества при использовании гиперфракционирования или модифицированного фракционирования по сравнению с обычным фракционированием. Тем не менее значительное число пациентов не получает запланированное число курсов химиотерапии из-за увеличения токсических реакций со стороны нормальных тканей. К токсическим реакциям относятся эпителииты, мукозиты, дисфагия, фиброз кожи и мягких тканей, ксеростомия, остеонекроз. При лечении местнораспространенного плоскоклеточного рака головы и шеи, в поля облучения обычно включаются большие слонные железы, которые продуцируют 60–65% всей слюны. Ксеростомия сильно нарушает качество жизни пациентов, вызывая дискомфорт, дисфагию, изменения вкуса, затруднение речи. Повышенная токсичность данных режимов терапии предполагает улучшение результатов лечения при использовании различных возможностей: во-первых, использование более толерантных комбинаций химиотерапии, во-вторых, интеграция молекулярных таргетных препаратов, и в — третьих, использование современных концепций ЛТ.

Staar S. и др. предложили комбинацию карбоплатина с 5FU и ускоренным гиперфракционированием [10]. Острые и поздние токсические реакции оказались умеренными. Другой лечебной опцией является добавление таргетной терапии. При плоскоклеточном раке головы и шеи часто выявляется гиперэкспрессия эпидермального фактора роста, которая связана с плохим прогнозом [11–13]. Добавление цетуксимаба к ЛТ позволило добиться улучшения показателей локального контроля и общей выживаемости [14, 15].

В последние годы стала развиваться конформная ЛТ, которая позволяет облучать мишени опухолей головы и шеи по планирующим КТ-сканам, с адекватным щажением критических органов и нормальных тканей. Эти виды облучения включают стандартное конформное облучение, использующее Beam eye view, статическую сегментную модуляцию интенсивности и динамическую модуляцию интенсивности IMRT. При использовании 3D конформной ЛТ не всегда изодозное распределение является адекватным из-за сложной анатомии региона и непосредственной близости дозимитирующих критических органов. Эти анатомические ограничения часто требуют компромисса между предписанной дозой и/или конформностью дозы. В дополнение, подведение разных уровней доз на опухоль и окружающие нормальные структуры требует создания нескольких лечебных планов, используемых последовательно.

При проведении ЛТ с модуляцией интенсивности (IMRT) используется оптимизированное распределение интенсивностей дозы, контролируемое динамическим многолепестковым коллиматором, которое подводится множественными пучками излучения и позволяет одновременно облучать прилежащие ткани различными дозами во время одного сеанса лечения. Это позволяет добиться улучшенной конформности, гомогенности изодозного распределения внутри объема мишени и уменьшить лучевую нагрузку на прилежащие нормальные структуры во время всего курса лечения [16].

В настоящее время в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова проводится научное исследование по изучению нетрадиционных режимов фракционирования дозы при проведении химиолучевой терапии больным с местнораспространенным раком головы и шеи. Объектом исследования явились 84 больных с впервые выявленным диагнозом плоскоклеточного рака орофарингеальной зоны III; IVA, V стадий без отдаленных метастазов. В исследуемых группах ЛТ проводилась на линейных ускорителях: в основной группе — с применением ЛТ с модуляцией интенсивности дозы с использованием симультанного интегрированного буста, в контрольной группе — с использованием режима классического фракционирования дозы. Имобилизация пациентов осуществлялась с помощью индивидуальной термопластической маски, плотно фиксирующей голову и плечи, для более точной воспроизводимости укладки. Всем пациентам выполнялось компьютерное исследование с внутривенным введением контрастного вещества. Планирование проводилось с помощью планирующей системы Eclipse 8.1 с использованием техники скользящего окна. Лечение проводилось на линейных ускорителях с использованием энергии фотонов 6 МВ. Во всех группах больных проводилась одновременная химиотерапия по схеме: внутривенная инфузия цисплатина 100 мг/м² со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни облучения. У пациентов с местнораспространенным раком органов головы и шеи без отдаленных метастазов анализ непосредственной эффективности химиолучевой терапии выявил лучший результат в основной группе: полный ответ со стороны первичной опухоли у 85, частичный ответ у 15% пациентов. Полный и частичный ответ пораженных лимфатических узлов был выявлен в 56 и 44% случаев соответственно. В группе больных, получивших лучевую терапию в режиме классического фракционирования дозы, полный ответ со стороны опухоли наблюдался у 64% пациентов, частичный ответ — у 28, стабилизация — у 4 и прогрессирование — у 4% пациентов. Полный ответ метастатических лимфатических узлов имел место у 19% пациентов, у 56 — частичный ответ, у 6 — стабилизация и у 19% — прогрессирование.

Таким образом, использование ЛТ с модуляцией интенсивности дозы с использованием симультанного интегрированного буста, позволило повысить непосредственные результаты лечения пациентов с местнораспространенным раком орофарингеальной зоны. Следует отметить, что в лечении опухолей головы и шеи наметились определенные перспективные направления, к числу которых можно отнести совершенствование методик ЛТ, разработку комплексных химиолучевых подходов к лечению.

Литература

1. Гладиллина И.А. и др. // *Практ. онкол.* — 2003. — Т. 4, № 1. — С. 45–50.
2. Pinto L.H. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2001. — Vol. 50, № 5. — P. 1161–1171.
3. Bernier J. et al. // *Radiother. Oncol.* — 2000. — Vol. 55. — P. 111–119.

4. Saunders M.I. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1991. — Vol. 21. — P. 871.
5. Bourhis J. et al. // *Lancet.* — 2006. — Vol. 368. — P. 843–854.
6. Канаев С.В. // *Практ. онкол.* — 2003. — Т. 4, № 1. — С. 15–24.
7. Paccagnella A. et al. // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 1994. — Vol. 86. — P. 265–272.
8. Pignon J.P. et al. // *Radiother. and Oncol.* — 2009. — Vol. 92. — P. 4–14.
9. Budach W. et al. // *Cancer.* — 2006. — Vol. 6. — P. 28.
10. Staar S. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2001. — Vol. 50. — P. 1161–1171.
11. Folprecht G. et al. // *Ann. Oncol.* — 2006. — Vol. 17. — P. 450–456.
12. Salomon D.S. et al. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 1995. — Vol. 19. — P. 183–232.
13. Wilke H. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24. — Abstract 3549.
14. Bonner J.A. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 567–578.
15. Bonner J.A. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 357. — P. 1872–1873.
16. Butler E.B. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1999. — Vol. 45. — P. 21–32.

¹И.И. Минайло, ¹Н.А. Артемова,
¹О.И. Моисеева, ²Е.В. Лекторова

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск,

²УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер», Республика Беларусь

Перспективные направления в лечении высокозлокачественных глиом головного мозга.

Антиангиогенная терапия

The prospects of treatment for highly malignant brain gliomas. Antiangiogenic therapy

Summary. Treatment for malignant brain tumors is an urgent issue of modern oncology. The prognosis of these patients is unfavorable, with median survival of 9-12 months. New treatment methods capable of increasing the relapse-free period and general survival of the patients are searched for. Modern strategy of treatment of the patients with malignant gliomas is based on interdisciplinary approach including surgery, radiation and chemotherapy, symptomatic treatment. Variants of antiangiogenic therapy have been developed recently. The results of its application are equivocal and require further investigation.

Key words: primary malignant gliomas, chemoradiation therapy, Temozolomide, antiangiogenic therapy, Bevacizumab.

Резюме. Лікування хворих із злоякісними пухлинами головного мозку є однією з актуальних проблем сучасної онкології. Прогноз для хворих залишається невтішим з медіаною виживаності 9–12 місяців. Здійснюється пошук нових методів лікування, здатних збільшити безрецидивний період і загальну виживаність хворих. Сучасна стратегія лікування хворих із злоякісними гліомами ґрунтується на міждисциплінарному підході, який включає хірургічне втручання, променеви і лікарську терапію, симптоматичне лікування. В останні десятиріччя розробляються варіанти антиангіогенної терапії. Результати її застосування неоднозначні і вимагають подальшого вивчення.

Ключові слова: первинні злоякісні гліоми, хіміопроменеви терапія, темозоломід, антиангіогенна терапія, бевацизумаб.