

Як відомо, прозапальні цитокіни залучені до розвитку анемії в онкологічних хворих. Прозапальні цитокіни відповідальні за порушення продукції еритропоєтину (ЕПО), проліферації і диференціації еритроїдних клітин-попередників, зниження виживаності еритроцитів, порушення метаболізму й утилізації заліза, пригнічення відповіді еритроїдних попередників на ЕПО [1, 2]. У хворих на поширений рак яєчників та нирково-клітинний рак встановлено негативні кореляційні зв'язки між рівнями ІЛ-6 та гемоглобіну [10, 11]. Аналогічний зв'язок встановлено у хворих на РТМ у нашому дослідженні ($R = -0,379$, $p = 0,039$ та $R = -0,361$, $p = 0,036$ на II та III етапах дослідження, відповідно).

Проведення кореляційного аналізу виявило негативний кореляційний зв'язок іншого прозапального цитокіну, ІЛ-2, з кількістю тромбоцитів ($R = -0,525$, $p = 0,044$ та $R = -0,511$, $p = 0,043$ на I та III етапах, відповідно). Наявність такого зв'язку відбиває, очевидно, процес деструкції периферичних тромбоцитів внаслідок активації макрофагальної системи, індукованої ІЛ-2 [12, 13]. До розвитку еозинофілії у хворих на РТМ також причетний ІЛ-2. Після ПТ рівень ІЛ-2 позитивно корелював з кількістю еозинофілів ($R = -0,518$, $p = 0,039$). Ефект ІЛ-2 може бути опосередкований його регуляторним впливом на продукцію цитокінів Th2 клітинами. Як встановлено, ІЛ-2, індукує продукцію ІЛ-5, що є ключовим фактором кінцевої диференціації еозинофілів [14].

Таким чином, цитокіни, основним джерелом яких є активовані імунні клітини, можуть поглиблювати імуносупресорну дію ПТ при проведенні протипухлинного лікування хворих на РТМ. Проведення масштабних досліджень з визначенням широкого спектра цитокінів дозволить оцінити прогностичну значущість останніх щодо розвитку ускладнень променевого лікування і сприятиме розвитку антицитокінових стратегій, спрямованих на запобігання негативному впливу променевого лікування.

Таким чином, у хворих з відносно високими рівнями цитокінів після проведення променевого лікування виявляються нижчі рівні лейкоцитів, нейтрофілів, загальних лімфоцитів, CD3+ та CD20+ лімфоцитів, тромбоцитів, еритроцитів та гемоглобіну й вищі рівні еозинофілів. Виявлені кореляційні залежності свідчать про залучення ІЛ-10, ІЛ-2 та ФНП- α до розвитку лімфопенії, ІЛ-6 — до розвитку анемії, ІЛ-2 — до розвитку тромбоцитопенії та еозинофілії у хворих на рак тіла матки, які отримували променево-терапію.

Література

1. Grotto H. Z. W. // *Med. Oncol.* – 2008. – Vol. 25. – P. 12–21.
2. Сорочан П.П., Громакова І.А., Прохач Н.Э. и др. // *Международ. мед. журн.* – 2011. – № 4. – P. 75–81.
3. Stone R.L., Nick A.M., McNeish I.A. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366, № 7. – P. 610–618.
4. Bennani-Baiti N., Davis M.P. // *Am. J. Hosp. Palliat. Care.* – 2008. – Vol. 25, № 5. – P. 407–411.
5. Seruga B., Zhang H., Bernstein L.J., Tannock I.F. // *Nat. Rev. Cancer.* – 2008. – Vol. 8, № 11. – P. 887–899.
6. Kim H.J., Barsevick A.M., Fang C.Y., Miaskowski C. // *Cancer Nurs.* – 2012. – Vol. 35, № 6. – P. E1–E20.
7. Карпищенко А. И. *Медицинские лабораторные технологии и диагностика: Справочник / Под ред. проф. А. И. Карпищенко.* – СПб: Интермедика, 1999. – Т. 2. – С. 307–308.
8. Гамалея Н.В., Мондрус Н.А. // *Клин. лаб. диагност.* – 1994. – № 1. – С. 6–7.
9. Кудрявицкий А.И. // *Лаб. дело.* – 1985. – № 1. – С. 45–47.
10. Maccim A., Madeddu C., Massa D. et al. // *Blood.* – 2005. – Vol. 106, № 1. – P. 362–367.
11. Falkensammer C. E., Thurnher M., Leonhartsberger N., Ramoner R. // *VJU Int.* – 2011. – Vol. 107, № 12. – P. 1893–1898.

12. Zhu H.G., Zollner T.M., Klein-Franke A., Anderer F.A. // *Immunol. Lett.* – 1993. – Vol. 38, № 2. – P. 111–119.
13. Wang Q., Cao X., Wang J. et al. // *Chin. Med. J.* – 2000. – Vol. 113, № 3. – P. 281–285.
14. Yamaoka K., Kaminuma O., Kitamura N. et al. // *Genes Cells.* – 2012. – Vol. 17, № 7. – P. 611–618.

Н.Ю. Спіженко, Т.І. Чеботарьова,
В.І. Лисак, В.П. Ващишин

Центр онкології та радіохірургії
«Кібер Клініка Спіженка», Київ

Лікування хворих на рак передміхурової залози з використанням сучасних методик променевої терапії

Treatment of patients with prostate cancer using up-to-date techniques of radiation therapy

Summary. The use of up-to-date high-technology variants of radiation therapy in patients with prostate cancer, namely radiation therapy with intensity modulation radiation therapy (IMRT), IMRT with integrated boost (linear accelerator ELEKTA SYNERGY); IMRT in hypofractionation mode with dose escalation (CYBER KNIFE); IMRT using linear accelerator with successive boost using CYBER KNIFE, allows radical irradiation with higher total focal doses without complications and with a favorable prognosis.

Key words: prostate cancer, Cyber knife, stereo tactic radiosurgery, linear accelerator, intensity modulation radiation therapy, dose escalation.

Резюме: Использование современных высокотехнологичных вариантов лучевого лечения больных раком предстательной железы, а именно: лучевая терапия с модуляцией интенсивности (ЛТМИ); ЛТМИ с интегрированным бустом (линейный ускоритель ELEKTA SYNERGY); ЛТМИ в режиме гипофракционирования с эскалацией дозы (линейный ускоритель ELEKTA SYNERGY); IGRT в режиме гипофракционирования с эскалацией дозы (CYBER KNIFE); ЛТМИ на линейном ускорителе с последовательным бустом на Кибер ноже, позволяет проводить радикальный курс облучения более высокими суммарными очаговыми дозами без осложнений и с благоприятным прогнозом.

Ключевые слова: рак предстательной железы, Кибер нож, стереотаксическая радиохирургия, линейный ускоритель, лучевая терапия с модуляцией интенсивности, эскалация дозы.

Ключові слова: рак передміхурової залози, Кібер ніж, стереотаксична радіохірургія, лінійний прискорювач, променева терапія з модуляцією інтенсивності, ескалация дози.

Дистанційна променева терапія нині використовується при всіх стадіях раку передміхурової залози (РПЗ) і є методом вибору при локалізованому та місцево-поширеному пухлинному процесі [1].

Згідно з консенсусом Національного інституту здоров'я США, променева терапія (ПТ) дає таку ж саму тривалість життя, як і хірургічне лікування; крім того, якість життя після опромінення, як мінімум, не гірше, ніж після радикальної простатектомії [2].

Європейська асоціація урологів у своїх рекомендаціях визначила, що СОД (сумарна осередкова доза) на простаті повинна бути не менше 72 Гр у групах низького та проміжного ризику, та 78 Гр — при високому ризику прогресування захворювання [3].

Тривимірна конформна променева терапія (3D-КПТ) — «золотий стандарт», але на початку третього тисячоліття ПТ з модуляцією інтенсивності (ПТМІ) (IMRT — intensity modulated radiation therapy), як удосконалена форма 3D-КПТ, поступово займає лідируючі позиції в сучасних онкологічних центрах.

Цей метод дозволяє онкологу-радіологу рівномірно підвищити дозу опромінення до 86 Гр (2 Гр за фракцію) в межах заданого поля та не перевищити навантаження на органи малого таза.

Збільшення СОД на пухлину на 10–15% дозволяє зменшити ризик виникнення локальних рецидивів на 20–30%, тобто величина сумарної дози є найбільш значущим терапевтичним фактором.

Кількість ранніх променевих ускладнень при ПТМІ зменшується з 16 до 8% в порівнянні з конвенційною, а пізніх променевих ускладнень скорочується з 15 до 5% [4].

Використання сучасних технологій ПТ дозволяє не тільки підвищувати сумарну дозу на патологічне вогнище, але й проводити лікування в режимі гіпофракціонування з ескалацією дози. Основною проблемою при ескалації дози є рухомість передміхурової залози, що впливає і на ефективність, і на ускладнення лікування. Але сучасні технології ПТ дають можливість проводити лікування під контролем зображення, що дозволяє візуалізувати рухомість органа та коригувати поле опромінення в режимі реально го часу [5].

В Медичному Центрі «Кібер Клініка Спіженка» при лікуванні РПЗ використовуються сучасні технології ПТ, а саме:

ПТМІ з інтегрованим бустом (лінійний прискорювач ELEKTASYNERGY);

ПТМІ в режимі гіпофракціонування з ескалацією дози (лінійний прискорювач ELEKTASYNERGY);

Стереотаксична радіохірургія на Кібер ножі (CYBER KNIFE);

ПТМІ на лінійному прискорювачі з послідовним бустом на Кібер ножі;

В залежності від стадії, групи ризику (низька, середня, висока) та ризику ураження лімфатичних вузлів, що обчислюється за формулою Roach, хворі відбираються на проведення того чи іншого методу променевої терапії.

Формула розрахунку ризиків Roach:

Ризик інвазії капсули, (%):

$3/2 \times \text{PSA} + ((\text{Gle}-3) \times 10)$.

Ризик інвазії сім'яних пухирців:

$\text{PSA} + ((\text{Gle}-6) \times 10)$.

Ризик ураження лімфатичних вузлів:

$2/3 \times \text{PSA} + ((\text{Gle}-6) \times 10)$.

Пацієнтам з локальними формами РПЗ (I–II ст.) та низьким або проміжним ризиком проводять або ПТМІ в режимі гіпофракціонування з ескалацією дози під візуальним контролем, або радіохірургічне лікування на Кібер ножі.

Пацієнтам, які належать до групи проміжного та високого ризику та мають II–IV ст. захворювання, пропонують ПТМІ з інтегрованим бустом, або ПТМІ з послідовним бустом на Кібер ножі.

Усім хворим, яким планується проведення ПТМІ або IGRT в режимі гіпофракціонування з ескалацією дози, за тиждень до КТ-планування в передміхурову залозу під контролем УЗД трансректально вводяться рентгеноконтрастні золоті мітки (fiducial) кількістю 3–5, що дозволяє підводити високі дози опромінення в пухлину, з крутим дозним градієнтом по відношенню до органів малого таза.

Комп'ютерно-томографічне сканування проводиться в положенні хворого лежачи на спині. Точність укладки досягається за допомогою стереотаксичних матраців, підколінних підставок і фіксаторів стопи.

МРТ-сканування проводять не пізніше ніж через 30 хвилин після КТ.

Планувальна система має програму злиття зображень КТ/МРТ (fusion), що дозволяє оконтурювати які тканини на основі інформації МРТ, а зовнішні контури та кісткові структури за даними КТ.

Лікарі контурують органи, які потрапили в зону зображень:

1. GTVp = CTVp — clinical target volume primary (передміхурова залоза).

2. CTVpn — clinical target volume primary, nodules (передміхурова залоза, сім'яні пухирці, лімфовузли таза).

3. PTV — planning target volume (розрахунок похибки укладки пацієнта в залежності від особливостей розташування CTV та вибору методів іммобілізації пацієнта під час лікування).

4. Критичні структури (органи малого таза).

Планування лікування ПТМІ/IGRT суттєво відрізняється від планування стандартної конформної терапії та проводиться за інверсним методом.

Усі плани на лінійний прискорювач ELEKTASYNERGY проходять верифікацію, щоб перевірити наскільки точно віртуальний розподіл дози може відтворити лінійний прискорювач.

Починаючи з вересня 2009 року нами було проліковано 99 хворих на РПЗ. Методи лікування представлені в таблиці 1.

Режими фракціонування та осередкові дози добираються індивідуально для кожного хворого та залежать від методики опромінення:

1. Стереотаксичне радіохірургічне лікування (CYBER KNIFE) під візуальним контролем (fiducial) РОД — 7,25 Гр, СОД — 36,25 Гр (5 фракцій).

2. ПТМІ в режимі гіпофракціонування з ескалацією дози (лінійний прискорювач ELEKTASYNERGY) під візуальним контролем (fiducial) РОД — 3,6 Гр, СОД — 57,6 Гр (16 фракцій)

3. ПТМІ з інтегрованим бустом (лінійний прискорювач ELEKTASYNERGY), що дозволяє опромінювати кілька мішеней одночасно різними дозами. На передміхурову залозу РОД — 2,6 Гр, СОД — 65 Гр (25 фракцій), на лімфовузли малого таза РОД — 2,0 Гр, СОД — 50 Гр (25 фракцій).

4. ПТМІ на лінійному прискорювачі з послідовним бустом на Кібер ножі під візуальним контролем (fiducial). На передміхурову залозу та лімфовузли малого таза РОД — 2,0 Гр, СОД — 40 Гр (20 фракцій) за допомогою методу

Таблиця 1

Методики променевого лікування хворих на рак передміхурової залози

Методика опромінення	Самостійне лікування на Кібер ножі під візуальним контролем (fiducial)	ПТМІ в режимі гіпофракціонування з ескалацією дози під візуальним контролем (fiducial)	ПТМІ з інтегрованим бустом (лінійний прискорювач ELEKTASYNERGY)	ПТМІ на лінійному прискорювачі з послідовним бустом на Кібер ножі під візуальним контролем (fiducial)
Кількість хворих	64	4	24	7

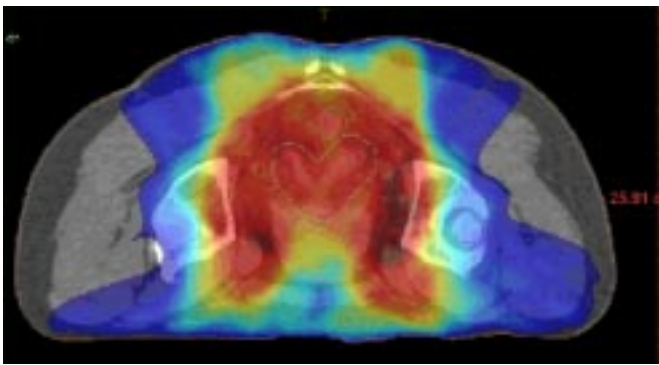


Рисунок 1. Ізодозний розподіл на лінійному прискорювачі

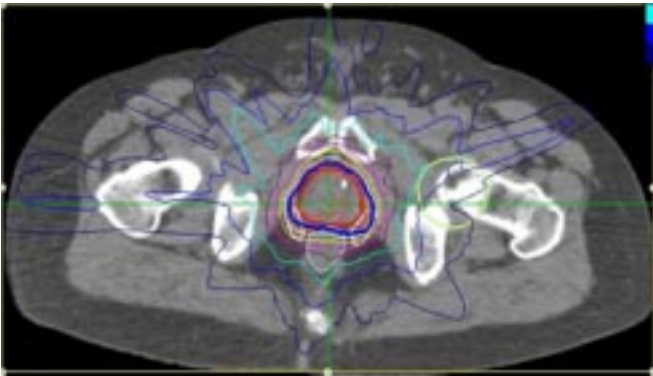


Рисунок 2. Ізодозний розподіл на Кібер ножі

Таблиця 2

Променеві навантаження на критичні органи

Критичні органи	3D-конформна ПТ, Гр	ПТМІ, Гр	Стереотаксична радіотерапія (Кібер Нож)
Сечовий міхур	42,75-46,15	36,22-40,20	Мах 30-36 Гр 10 см ³
Пряма кишка	41,01-47,75	37,46-42,58	Мах 30-36 Гр 1 см ³

Таблиця 3

Ступінь вираженості променевих реакцій, %

Орган/тканина	Ступінь			
	1	2	3	4
Пряма кишка	49	51	0	0
Сечовий міхур	74	26	0	0
Гематологічні показники	12	2	0	0
Шкіра	10	1	0	0

ПТМІ. Послідовний буст на Кібер ножі на передміхурову залозу РОД—6,5–7,0 Гр, СОД—19,5–21,0 Гр (3 фракції).

Ізодозний розподіл на лінійному прискорювачі та Кібер ножі представлений на рисунках 1 та 2.

Усі хворі лікування переносять задовільно. Променеве навантаження на органи малого таза при ПТМІ в режимі гіпофракціонування з ескалацією дози та стереотаксичній радіохірургії на Кібер ножі значно нижчі, ніж при 3D-конформній променевій терапії (таблиця 2).

У пацієнтів відмічаються променеві реакції 1–2 ст. Вираженість променевих реакцій представлена в таблиці 3.

Час спостереження за хворими складає від 6 до 42 місяців. За цей час місцевих та біохімічних рецидивів не спостерігалось.

Отже, самостійна стереотаксична радіохірургія є високоефективним методом лікування у хворих на РПЗ 1–2 ст. Переваги: «точне» охоплення мішені і максимальна безпека для навколишньої нормальної тканини.

Променева терапія з модульованою інтенсивністю пучків (ПТМІ) з успіхом опанована в нашій клініці і широко використовується в лікуванні злоякісних пухлин.

Таке лікування з інтегрованим бустом (SIB-simultaneous integration boost) дозволяє опромінювати кілька мішеней одночасно різними дозами, що забезпечує більш високу ефективність, зниження вираженості променевих реакцій з боку органів малого таза та скорочує час перебування хворого в стаціонарі.

До того ж, метод має більш прогресивний характер в порівнянні зі стандартною тривимірною конформною ПТ і переноситься пацієнтами набагато легше.

Комбінування різних сучасних методичних прийомів (ПТМІ/IGRT) підвищує ефективність ПТ та розширює можливості радикального ПТ у хворих з 3–4 ст. захворювання.

Отримані безпосередні результати переконують у високій ефективності використовуваних методик.

Для аналізу віддалених результатів (5–10 років) необхідні подальші спостереження.

Література

1. Consensus statement: the management of clinically localized prostate cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel (no authors listed) / NCI. Monogr. – 1988. – Vol. 7. – P. 3–6.
2. Fowler F.J., Barry M.J., Lu-Yao G. et al. // J. Clin. Oncol. – 1996. – Vol. 14, № 8. – P. 2258–65.
3. Heidenreich A., Aus G., Bolla M. et al. // Eur. Urol. – 2008. – Vol. 53, № 1. – P. 68–80.
4. Kagan A.R., Shulz R.J. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2005. – Vol. 62, № 2. – P. 454–459.
5. Heidenreich A., Bolla M., Jonau S. // Eur. Urol. – 2001. – Vol. 10, № 1. – P. 68–80.

В.С. Сухін, О.М. Сухіна, В.П. Старенький
ДУ Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва НАМН України, Харків

**Ефективність лікування лейоміосаркоми матки I–II стадії
Efficacy of treatment for stage I-II uterus leiomyosarcoma**

Summary. Retrospective analysis of the results of complex treatment for stage I-II uterus leiomyosarcoma was done. All patients were performed surgery, radiation therapy, and chemotherapy. The treatment efficacy was assessed by the short-term and long-term treatment results. The difference in yearly survival of this group of patients depending on the disease stage was not revealed. The efficacy of complex treatment for stage I-II uterus leiomyosarcoma depended on the disease stage; the relapses occurred in 31.8% of cases of stage I and 50% of cases of stage II.

Key words: uterus leiomyosarcoma, relapses, treatment outcome.

Резюме. Выполнен ретроспективный анализ результатов комплексного лечения лейомиосаркомы матки I–II стадии. Всем больным проведены оперативное вмешательство, лучевая терапия и химиотерапия. Эффективность лечения оценивалась, исходя из ближайших и отдаленных результатов терапии. Разницы по годовой выживаемости данной категории больных, которая бы зависела от стадии заболевания, не обнаружено. При этом эффективность комплексного лечения лейомиосаркомы матки зависит от стадии заболевания: рецидивы возникают при I стадии в 31,8 % случаев, при II — в 50 %.