

церамідного шляху апоптозу, дозволяє досягнути істотної регресії пухлини завдяки підвищенню її радіочутливості, а терапевтичні стратегії, спрямовані на підвищення рівня ЦМ у пухлині й сироватці крові, відкривають нові шляхи керування променевими реакціями пухлин, що безперечно підвищує ефективність лікування раку.

ВИСНОВКИ

Отже, для збільшення ефективності променевого лікування неоперабельним хворим на НДРЛ ІІВ–ІІІА–ІІІВ стадії доцільне застосування прискорених режимів гіперфракціонування у поєднанні з етопозидом, спрямованих на індукцію керамідного шляху апоптозу.

Найефективнішим є режим прискореного гіперфракціонування з ескалацією дози в поєднанні з етопозидом на лінійному прискорювачі, перевагу якого підтверджує зростання частоти об'єктивної відповіді на 29,3% і виживаності впродовж року на 29,5% відносно традиційної методики опромінення.

Застосування нестандартних режимів опромінення в поєднанні з модифікацією етопозидом на лінійному прискорювачі зменшує розвиток променевих пухлин у 1,9 разу та променевих езофагітів — у 1,4 разу порівняно з частотою променевих реакцій тканин легень та стравоходу під час лікування на гамма-апараті.

Запропонована технологія хіміопроменевого лікування хворих на НДРЛ спрямована на індукцію апоптозу, що підтверджує аналіз динаміки активності маркера керамідного шляху апоптозу — сфингомелінази.

ЛІТЕРАТУРА

1. Використання хіміомодифікації для направленої індукції керамідного шляху апоптозу пухлини / Н. А. Мітряєва, Т. С. Бакай, Т. В. Сегеда [та ін.] // Український радіологічний журнал. — 2012. — Т. 20. — Вип. 2. — С. 176–177.
2. Заридзе Д. Г. Профилактика рака / Д. Г. Заридзе: руководство для врачей. — М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. — 224 с.
3. Оценка влияния разных противоопухолевых препаратов в комбинации с лучевой терапией на индукцию керамидного пути апоптоза у больных немелкоклеточным раком легкого / Н. А. Митряева, Т. С. Бакай, В. П. Старенький [и др.] // Український радіологічний журнал. — 2008. — Т. 16. — Вип. 4. — С. 409–412.
4. Сфингомелиназа в мониторинге эффективности химиолучевого лечения немелкоклеточного рака легкого: клинико-экспериментальное исследование / Н. В. Белозор, Т. В. Сегеда, Н. А. Митряева, В. П. Старенький // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 2013. — Т. 58. — № 3. — С. 34–38.
5. Терапевтическая радиология: руководство для врачей / под ред. А. Ф. Цыба, Ю. С. Мардынского. — М.: ООО «МК-АПП», 2010. — 552 с.
6. Федоренко З. П. Рак в Україні, 2011–2012: захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко, А. В. Гайсенко, А. О. Гулак [та ін.] // Бюлетень нац. канцер-реєстру України. — 2013. — № 14. — К., 2013. — 120 с.
7. Apoptotic sphingolipid signaling by ceramides in lung endothelial cells / T. Medler, D. Petrusca, P. Lee [et al.] // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. — 2008. — Vol. 38. — № 6. — P. 639–646.
8. Zeidan Y. H. The acid sphingomyelinase/ceramide pathway: biomedical significance and mechanisms of regulation / Y. H. Zeidan, Y. A. Hannun // Current Molecular Medicine. — 2010. — Vol. 10. — № 5. — P. 454–466.

В. П. Старенький, О. М. Сухіна, А. В. Свиначенко, Т. П. Грищенко, В. В. Карвасарська, С. В. Артюх

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П.Григор'єва НАМН України», Харків

МОЖЛИВОСТІ КОНФОРМНОЇ РАДІОТЕРАПІЇ У ПОЄДНАННІ З ТЕМОДАЛОМ ПІД ЧАС ПОВТОРНОГО ПРОМІНЕННЯ З ПРИВОДУ МЕТАСТАТИЧНОГО УРАЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Мета дослідження. Вивчення можливостей конформної радіотерапії в комбінації з темодалом (темозоламида) під час повторного опромінення метастазів у головний мозок.

Матеріали та методи. У дослідженні брали участь 65 пацієнтів, розподілених на 2 групи, що склалися з 43 хворих на немієлобластичний рак легень (НМРЛ) та 22 хворих на рак грудної залози. Планування повторного опромінення здійснювалося на TPS Eclipse з обов'язковою 3D-реконструкцією осередку або осередків ураження як однієї патологічної зони, що охоплюється 90% ізодозою. Сумарні дози залежали від первинного опромінення (28–46 Гр). Опромінення проводилось фотонами опромінювання 6 MeV на лінійному прискорювачі Clinac 600C. Використовувався режим класичного фракціонування з хіміосенсибілізацією темодалом у дозі 75 мг/м² щоденно.

Результати. У процесі повторного опромінення в 75,4% випадків спостерігалось поліпшення неврологічного статусу у вигляді зменшення інтенсивності головного болю, нудоти та блювання, запаморочення на сумарних дозах не нижче 20 Гр, а також відновлення функції зору та руху (дози 25–30 Гр). Аналіз безпосередніх результатів показав, що регресія осередка (або осередків) понад 50% констатована лише в 46,1% випадків. Як в основній, так і в контрольній групі клініко-інструментальне підтвердження прогресії метастатичного процесу в головному мозку виявлялося в терміни від 4 до 6 місяців.

Висновки. Комбінація конформної радіотерапії з пероральним прийомом темодалу під час повторного опромінення з приводу метастатичного ураження головного мозку не впливає на час до прогресування метастатичного процесу, але значно покращує якість життя хворих, знижуючи неврологічні прояви захворювання.

Ключові слова: конформна променева терапія, лінійний прискорювач електронів, темодал, повторне опромінення головного мозку.

Цель исследования. Целью исследования является изучение возможностей конформной радиотерапии в комбинации с темодалом (темозоламидом) при повторном облучении метастазов в головной мозг.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 65 пациентов, разделенных на 2 группы, которые состояли из 43 больных немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) и 22 больных раком молочной железы. Планирование повторного облучения осуществлялось на TPS Eclipse с обязательной 3D-реконструкцией очага или очагов поражения как одной патологической зоны, охватываемой 90 % изодозой. Суммарные дозы были зависимы от первичного облучения (28–46 Гр). Облучение проводилось фотонами излучения 6 MeV на линейном ускорителе Clinac 600С. Использовался режим классического фракционирования с химиосенсибилизацией темодалом в дозе 75 мг/м² ежедневно.

Результаты. В процессе повторного облучения в 75,4 % случаев наблюдалось улучшение неврологического статуса в виде уменьшения интенсивности головной боли, тошноты и рвоты, головокружения на суммарных дозах не ниже 20 Гр, а также восстановление функции зрения и движения (дозы 25–30 Гр). Анализ непосредственных результатов показал, что регрессия очага (или очагов) более 50 % констатирована лишь в 46,1 % случаев. Как в основной, так и в контрольной группе клинико-инструментальное подтверждение прогрессии метастатического процесса в головном мозге регистрировалось в сроки от 4 до 6 месяцев.

Выводы. Комбинация конформной радиотерапии с пероральным приемом темодала при повторном облучении по поводу метастатического поражения головного мозга не влияет на время до прогрессирования метастатического процесса, но значительно улучшает качество жизни больных, снижая неврологические проявления заболевания.

Ключевые слова: конформная лучевая терапия, линейный ускоритель электронов, темодал, повторное облучение головного мозга.

Possibilities of the conformal radiotherapy combined with Temodal during reirradiation concerning metastatic lesion of the brain

Objective: The aim of the study is to explore the possibilities of conformal radiotherapy in combination with Temodal (temozolamyl) when re-irradiation brain's metastasis.

Materials and Methods: The study involved 65 patients divided into 2 groups, which consist of 43 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and 22 patients with breast cancer. Planning for re-irradiation was carried out at TPS Eclipse with obligatory 3D-reconstruction of focus or foci of lesion as a pathological area covered 90% isodose. The total dose was depending on the initial irradiation (28–46 Gy). Irradiation was conducted 6 MeV photon radiation on a linear accelerator Clinac 600C. The classical mode of fractionation with chemosensitization by Temodal in a dose of 75 mg/m² was daily used.

Results: In the process of re-irradiation 75.4% of patients showed improvement in neurological status in a decrease the intensity of headache, nausea and vomiting, dizziness on total doses not less than 20 Gy, and the restoration function of vision and movement (doses 25–30 Gy). Direct analysis of the results showed that the regression focus (or foci) more than 50% registred only in 46.1% of cases. As in the study group and as in the control group clinical and instrumental confirmation of progression of metastatic process in the brain manifested in terms of 4 to 6 months.

Conclusions: Combination of conformal radiotherapy with Temodal when repeated irradiation on metastatic brain's damage does not influence on the time to progression of metastatic process, but also greatly improves the quality of life by reducing the neurological manifestations of the disease.

Key words: Conformal radiotherapy, linear accelerator of electrons, Temodal, re-irradiation of the brain.

Метастатичне ураження головного мозку (ГМ), за даними різних авторів, виникає у 10–40 % хворих на злоякісні пухлини. Перше місце у структурі первинної локалізації пухлин, що метастазують у ГМ, посідає рак легень (48 %), далі йдуть рак молочної залози (15 %), меланома (9 %), пухлини шлунково-кишкового тракту (5 %), рак матки (5 %), рак нирки (4 %), рак яєчників (2 %), а також метастази з первинно не визначеного вогнища (10 %) та інші пухлини (2 %) (Alfred Yung W. K., 2003 г.).

Останнім часом спостерігається зростання захворюваності на пухлини ГМ, у тому числі й метастатичного генезу. Це пояснюється з технічним удосконаленням діагностики (МРТ, КТ) та використанням більш ефективних схем лікування злоякісних

пухлин, що значно збільшує тривалість ремісій і продовжує життя онкологічних хворих [1, 3, 4].

Променева терапія (ПТ) входить до всіх схем лікування метастазів у ГМ у вигляді профілактичного опромінення головного мозку, післяопераційного курсу, схеми хімопроменевого лікування або самостійного методу за наявності протипоказань до хірургічного лікування та хіміотерапії [5,6,10]. Однак ефективність самостійної ПТ під час лікування метастатичного ураження ГМ становить 25–30 %, у той же час як комбінація з іншими методами підвищує її до 50–60 %. [1,9]. За даними різних авторів, частота виникнення рецидивів або пролонгації складає від 20–50 % залежно від типу пухлини та схеми лікування, тому питання удосконалення схем лікування

метастатичного ураження ГМ та пошук ефективних схем лікування їх рецидивів залишаються актуальними, оскільки існують значні дозові обмеження під час повторного опромінення [4, 5, 12].

Одним із препаратів, який ретельно досліджується вченими під час лікування метастазів злоякісних пухлин в ГМ, є темозоломід (темодал), який має високу проникну здатність через гемато-енцефалічний бар'єр, низьку гематотоксичність та 100 % біодоступність під час прийому per os [2]. Нині здійснюються дослідження щодо вивчення ефективності темодалу за наявності метастазів у ГМ під час проведення монотерапії, у складі медикаментозних комбінацій, а також у комбінації з променевою терапією [1].

Оскільки лікування рецидиву метастазів у ГМ є здебільшого паліативним, метою променевої терапії при цьому має бути значне зниження неврологічної симптоматики, поліпшення якості життя, максимальна регресія осередку та збільшення тривалості життя хворих. Для цього доцільно використовувати саме тримірну конформну променевою терапію, метою якої є надання об'єму високої ізодози форми осередку, під час одночасного обмеження до мінімуму впливу на навколишні тканини ГМ, які тим більше могли бути залучені до об'єму опромінення під час первинного променевого лікування метастазів [11].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою дослідження є вивчення можливостей конформної радіотерапії в комбінації з темодалом (темозоламідом) під час повторного опромінення метастазів у ГМ. Дослідження проводиться протягом 3 років у відділенні променевої терапії ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва» в рамках НДР «Порівняльний аналіз алгоритмів топографічної підготовки та планування конвенційної та конформної променевої терапії на лінійних прискорювачах».

МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідженні брали участь 65 пацієнтів, розподілених на дві групи, що склалися із 43 хворих на недрібноклітинний рак легень (НМРЛ) та 22 хворих на рак грудної залози. З усіх 45 хворих на першому етапі було проведено комбіноване лікування з приводу одиночного метастазу в ГМ за схемою: операція + післяопераційна променевою терапія, а 10 пацієнтам – лише променевою терапією з регресією осередку (осередків) не менше 50 %. Відбиралися хворі із загальним соматичним статусом мінімум 70 балів за Карновським та без ознак екстракраніального прогресування. Рецидив підтверджувався на основі даних СКТ та МРТ досліджень із контрастуванням, який, як правило, супроводжувався погіршенням неврологічної симптоматики: у вигляді головного болю та запаморочення (26 пацієнтів); порушенням зорових функцій (15 пацієнтів); порушенням рухових функцій і координації (24 пацієнти).

Інтервал з моменту первинного лікування метастазів ГМ до клінічно-інструментального підтвердження рецидиву в усіх хворих не перевищував 1 рік та варіював від 4 до 8 місяців. Планування

повторного опромінення здійснювалося на TPS Eclipse з обов'язковою 3D-реконструкцією осередку або осередків ураження як однієї патологічної зони, що охоплюється 90% ізодозою. Сумарні дози залежали від первинного опромінення (28–46 Гр). Опромінення проводилося фотонами випромінювання 6 MeV на лінійному прискорювачі Clinac 600C. Використовувався режим класичного фракціонування з хіміосенсибілізацією темодалом у дозі 75 мг/м² щоденно. Групою порівняння було 25 пацієнтів із НМРЛ, у яких після МРТ підтвердження рецидиву метастазу в ГМ проводилася лише симптоматична терапія, у тому числі інтенсивна дегідратація (сечогінні засоби, дексаметазон, L-лізин та ін.).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час повторного опромінення в 75,4% випадків спостерігалася поліпшення неврологічного статусу у вигляді зменшення інтенсивності головного болю, нудоти та блювання, запаморочення на сумарних дозах не лише 20 Гр, а також відновлення функції зору та руху (دوزи 25–30 Гр).

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за неврологічною симптоматикою перед початком та після лікування

| Симптоми | Кількість хворих, які отримують променевою терапію | | % хворих, які отримують променевою терапію | | Кількість хворих контрольної групи | | % хворих контрольної групи | |
|----------------|--|-----------------|--|-----------------|------------------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|
| | до лікування | після лікування | до лікування | після лікування | до лікування | після лікування | до лікування | після лікування |
| Головний біль | 45 | 30 | 100% | 70,8% | 25 | 20 | 100% | 80% |
| Нудота | 19 | 18 | 42,2% | 40% | 11 | 10 | 44% | 40% |
| Запаморочення | 4 | 3 | 8,8% | 6,6% | 4 | 3 | 10% | 7% |
| Судоми | 2 | 1 | 4,4% | 2,2% | 1 | 1 | 4% | 4% |
| Порушення зору | 22 | 18 | 48,8% | 40% | 12 | 10 | 48% | 40% |
| Порушення руху | 18 | 15 | 40% | 33,3% | 10 | 9 | 40% | 36% |

Аналіз безпосередніх результатів показав, що регресія осередку (або осередків) понад 50% констатована лише у 46,1% хворих. Серед гематологічних і негематологічних реакцій не було випадків, інтенсивність яких мала бути причиною перерви в лікуванні. Показники віддалених результатів не виявили достовірної переваги повторного опромінення. Як в основній, так і в контрольній групі клініко-інструментальне підтвердження прогресії метастатичного процесу в ГМ спостерігалася через 4–6 місяців.

ВИСНОВКИ

Таким чином, можна стверджувати, що комбінація конформної радіотерапії з пероральним прийомом темодалу під час повторного опромінення з приводу метастатичного ураження ГМ не впливає на час до прогресування метастатичного процесу, але значно поліпшує якість життя хворих, знижуючи неврологічні прояви захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Горбунова В. А. Темодал — новые возможности и перспективы лечения опухолей головного мозга / В. А. Горбунова // Фарматека. — 2004. — № 18. — С. 15–20.
2. Насхлеташвили Д. Р. Практические рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению больных с метастатическими опухолями головного мозга: практические рекомендации RUSSCO. — М.: ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2013. — С. 78–94.
3. Розуменко В. Д. Эпидемиология опухолей головного мозга и факторы риска их развития / В. Д. Розуменко // Здоров'я України. — 2008. — Т. 1. — № 17. — С. 50–51.
4. Сравнительная характеристика различных методов лечения метастазов в головной мозг / В. П. Старенький, Е. Н. Сухина, А. Н. Насонова [и др.]: матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Ольвійський форум-2013: стратегії країн Причорноморського регіону в геополітичному просторі» (Ялта, 5–9 червня 2013). — С. 55–57.
5. Старенький В. П. Химиорадиосенсибилизация в лечении злокачественных опухолей головного мозга / В. П. Старенький, Е. Н. Сухина, О. Н. Тарасова, Т. П. Грищенко [и др.] // Техногенна безпека. — Миколаїв: ЧДУ ім. Петра Могили, 2012. — Т. 185. — Вип. 173. — С. 102–103.
6. Шакирова И. Н. Метастатические поражения нервной системы / И. Н. Шакирова, Н. М. Фокина // Врач. — 2006. — № 5. — С. 20–23.
7. Шакирова И. Н. Неврологические расстройства у больных злокачественными опухолями (метастатические поражения) / И. Н. Шакирова // Вместе против рака. — 2006. — № 2. — С. 53–57.
8. Шанько Ю. Г. Общие вопросы диагностики и лечения опухолей головного мозга / Ю. Г. Шанько, Ю. Б. Алешкевич, Г. В. Тельцов // Военная медицина. — Минск: КрасикоПринт. — 2010. — № 3. — С. 28–32.
9. Химио- и химиолучевая терапия метастазов некоторых злокачественных опухолей в головной мозг: материалы X Российского онкологического конгресса / ред. М. Б. Бычков, В. А. Горбунова, Д. Р. Насхлеташвили, З. П. Михина. — М., 2006. — С. 125–128.
10. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004–2008 (23 March 2012). — Режим доступа: <http://www.cbtrus.org>.
11. Starenkiy V. P. Brain metastases from lung carcinoma treatment: Perspective in Central Nervous System Malignancies IV (Berlin, 28–29 March 2008). — P. 24.
12. Starenkiy V. P. The role of modern medical imaging technologies at distant radiation therapy planning / V. P. Starenkiy // Вісник ХНУ. — 2013. — Вип. 25. — С. 54–56.

В. И. Лысак, В. С. Корняк, Е. В. Гордеева, И. В. Мирошниченко, И. Н. Репецкая, А. Ю. Чорнай, Г. Б. Бернштейн, А. Б. Винницкая

Клиника ЛИСОД, Киев

ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ГАСТРОСТОМОЙ ПРИ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ В КЛИНИКЕ ЛИСОД

Чрескожная эндоскопическая гастростомия — малоинвазивная лечебная методика обеспечения энтерального питания у больных с нарушениями акта глотания и дисфагией различного происхождения.

В статье рассмотрены две группы пациентов с опухолями гортани и глотки — 46 пациентов, которым перед лучевой терапией установлена чрескожная эндоскопическая гастростома, и 31 пациент, которым лучевая терапия проводилась без предыдущей гастростомии.

Ключевые слова: чрескожная эндоскопическая гастростома, нутритивная недостаточность, непрерывный курс лучевой терапии, сплит-курс лучевой терапии.

Черезшкірна ендоскопічна гастростомія (ЧЕГ) — малоінвазивна лікувальна методика забезпечення ентерального харчування у хворих із порушеннями ковтання та дисфагією різного ґенезу.

У статті розглядаються дві групи хворих із пухлинами гортані, гортаноглотки — 46 пацієнтів, яким перед променевою терапією встановлено ЧЕГ, та 31 пацієнт, яким променева терапія проводилась без попередньої гастростомії.

Ключові слова: черезшкірна ендоскопічна гастростома, нутритивна недостатність, безперервний курс променевої терапії, спліт-курс променевої терапії.

The experience of patients management under prophylactic gastrostomy when using chemical-radiation therapy of malignant swelling of head and neck at LISSOD clinic

Percutaneous endoscopic gastrostomy – low-invasive medical method of enteral feeding maintenance in patients with dysphagia of different origin.

Two groups of patients with larynx and pharynx tumors were considered in article. These are 46 patients which had placed percutaneous endoscopic gastrostomy and 31 patients which had radiation therapy without previous gastrostomy.

Key words: percutaneous endoscopic gastrostomy, nutritious insufficiency, continuous radiation therapy course, split-course of radiation therapy.