

М. В. СОКОЛОВСЬКА

*Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ*

## ЕФЕКТИВНІСТЬ РАДІОСЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ПУХЛИНИ МАЛИМИ ДОЗАМИ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЕННЯ ПРИ ПРОМЕНЕВОМУ ЛІКУВАННІ РАКУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ II–III СТАДІЙ

### EFFICIENCY OF TUMOR RADIOSENSITIZATION SMALL DOSES OF IONIZING RADIATION IN RADIATION THERAPY FOR ORAL MUCOSA CANCER II–III STAGES

Рак слизової оболонки ротової порожнини (PCORP) посідає одне із значних місць у структурі онкологічної захворюваності і становить актуальну проблему в ефективному лікуванні даного контингенту хворих. Так, при традиційній радіотерапії трирічна виживаність пацієнтів із даною патологією при II стадії складає 30–50 %, а при III — не перевищує 20–30 %. Основними причинами загибелі таких хворих є висока частота рецидивів і метастазів злоякісних пухлин ротової порожнини, що свідчить про недостатню ефективність традиційних схем променевого лікування [1, 5, 6].

На сучасному етапі широко проводяться дослідження у пошуку засобів, які дозволяють розширити терапевтичний інтервал опромінення за рахунок сенсibilізації злоякісних клітин та/або захищення нормальних тканин. Дія малих сенсibilізуючих доз іонізуючого випромінювання (ІВ) проявляється стимуляцією процесів метаболізму в пухлинних тканинах і порушенням систем їх клітинної регуляції, які відповідають за первинні неспецифічні захисні реакції клітин. Це перешкоджає реалізації захисних реакцій у пухлинних клітинах та знижує в них репаративні процеси, що призводить до більшого радіоураження пухлини. Разом з тим, після опромінення пухлини малою дозою радіації популяція пухлинних клітин стає більш однорідною за рахунок зменшення кількості резистентних клітин, що призводить до уповільнення процесів постпроменевої репарації. Отже, дія слабких подразників у певний час може сприяти істотному зниженню виживаності всієї клітинної популяції [2, 4].

Методика радіосенсibilізації пухлини малими дозами ІВ (PCMD) в експерименті підвищувала ефект опромінення ряду пухлинних уражень в 1,5–2,0 разу, що в подальшому було підтверджено клінічними дослідженнями при радіотерапії злоякісних пухлин різних локалізацій [2, 3]. Виявивши, що такий метод практично не має протипоказань та побічних ефектів, ми вирішили застосувати його при опроміненні злоякісних пухлин ротової порожнини.

Метою нашої роботи є вивчення ефективності і можливостей променевого лікування хворих

на PCORP із II та III стадіями при сенсibilізації пухлини малими дозами ІВ та зіставлення отриманих даних із результатами традиційної променевої терапії.

У радіологічному відділенні Київського міського клінічного онкологічного центру нами проліковано 80 хворих на PCORP із II–III стадіями пухлинного процесу ( $T_{1-3}n_{0-1}M_0$ ). Метод PCMD застосовували 30 хворим (15 осіб із II та 15 — з III ст.), контрольну групу склали 50 хворих (25 пацієнтів із II та 25 — із III ст.), у яких ПТ проводилась без радіомодифікації. Пацієнти обох груп були репрезентативними за віком, стадією та локалізацією пухлинного процесу, а також за морфологічною характеристикою (плоскоклітинний рак). Хворим обох груп проводилась дистанційна променева терапія на гамма-терапевтичних апаратах АГАТ-Р, РОКУС, Тератрон. Вибір методу лікування та його методик здійснювали відповідно до прийнятих в Україні стандартів та затверджених протоколів.

Опромінення пацієнтів у контрольній групі здійснювали традиційним фракціонуванням: разову осередкову дозу (РОД) — 2,0–2,3 Гр підводили 5 разів на тиждень до сумарної осередкової дози (СОД) — 60–66 Гр. При цьому на першому етапі підводили СОД 40–44 Гр з наступною дво- або тритижневою перервою. На другому — хворі отримували решту дози в 20–26 Гр.

У досліджуваній групі РОД 2 Гр підводили з двох зустрічних полів по 1 Гр з кожного поля. Спочатку давали сенсibilізуючу дозу — 0,1 Гр, а через 3 хв решту (основна частина) дози — 0,9 Гр. Ритм опромінення — 5 разів на тиждень. Решта умов, включаючи сумарні осередкові дози, відповідали умовам проведення дистанційного опромінення [3, 4, 7]. Усі отримані цифрові дані були оброблені за методами варіаційної статистики із застосуванням критерію Стьюдента на ЕОМ.

Ефективність променевого лікування при PCMD порівнювали із традиційною радіотерапією та оцінювали за такими критеріями: частота та інтенсивність місцевих променевих реакцій, безпосередні (регресія пухлини повна, часткова, стабілізація, пролонгація пухлинного процесу) та віддалені результати (загальна та безрецидивна 3-річна виживаність) (табл.).

Таблиця

## Віддалені результати лікування при РСМД та ПТ без радіомодифікації

Група (n)	Виживаність, %					
	1 рік		2 роки		3 роки	
	загальна	безрецидивна	загальна	безрецидивна	загальна	безрецидивна
Вся група						
Досліджувана (30)	86,67 ± 6,21* (26/30)	86,67 ± 6,21* (26/30)	66,67 ± 8,06* (20/30)	63,33 ± 8,80* (19/30)	60,00 ± 8,94* (18/30)	56,67 ± 9,05* (17/30)
Контрольна (50)	50,00 ± 7,07* (25/50)	46,00 ± 7,05* (23/50)	36,00 ± 6,79* (18/50)	26,00 ± 6,20* (13/50)	28,00 ± 6,35* (14/50)	20,00 ± 5,66* (10/50)
II стадія						
Досліджувана (15)	93,33 ± 6,44* (14/15)	93,33 ± 6,44* (14/15)	73,33 ± 11,42* (11/15)	73,33 ± 11,42* (11/15)	66,67 ± 12,17* (10/15)	66,67 ± 12,17* (10/15)
Контрольна (25)	56,00 ± 9,93* (14/25)	52,00 ± 9,99* (13/25)	40,00 ± 9,80* (10/25)	32,00 ± 9,33* (8/25)	32,00 ± 9,33* (8/25)	24,00 ± 8,54* (6/25)
III стадія						
Досліджувана (15)	80,00 ± 10,33* (12/15)	80,00 ± 10,33* (12/15)	60,00 ± 12,65 (9/15)	53,33 ± 12,28* (8/15)	53,33 ± 12,28* (8/15)	46,67 ± 12,26* (7/15)
Контрольна (25)	44,00 ± 9,93* (11/25)	40,00 ± 9,80* (10/25)	32,00 ± 9,33 (8/25)	20,00 ± 8,00* (5/25)	24,00 ± 8,54* (6/25)	16,00 ± 7,33* (4/25)

Примітки: \* — різниця між показниками досліджуваної групи вірогідна відносно контролю ( $p < 0,05$ ).

Проаналізувавши частоту та інтенсивність місцевих променеви реакцій, перш за все слід зауважити, що всі пацієнти досліджуваної групи задовільно перенесли ПТ, оскільки променеві реакції виникали рідше та їх інтенсивність була меншою при РСМД, що дозволяло хворим легше переносити променеве лікування. Острівцевий радіоепітеліт спостерігався у 46,7 % (14/30) хворих при РСМД та в 62,0 % (31/50) випадків контрольної групи. Зливний радіоепітеліт виявлений у 20,0 % (6/30) та у 32,0 % (16/50) осіб відповідно. Разом з тим променеві зміни, які виникали при застосуванні РСМД, добре піддавалися симптоматичному лікуванню і повністю купірувались протягом 2–3 тижнів під час перерви, на відміну від пацієнтів контрольної групи, де інколи доводилося продовжувати перерву.

Аналіз моніторингових даних у групах показав більш високі показники повної регресії пухлинного процесу у пацієнтів досліджуваної групи, ніж у контрольній: 66,7 ± 8,06 % (20/30) проти 46,0 ± 7,05 % (23/50) ( $p < 0,05$ ). Відсоток хворих із частковою регресією у досліджуваній та контрольній групах був практично однаковим і становив 30,0 ± 8,37 % (9/30) та 30,0 ± 6,48 % (15/50) відповідно. Водночас при РСМД лише в 1 з 30 (3,33 ± 3,28 %) осіб пухлинна відповідь на отримане лікування обмежилася стабілізацією процесу, тоді як у контрольній групі цей показник склав 20,0 ± 5,66 % (10/50) ( $p > 0,05$ ). При РСМД також не було виявлено жодного випадку прогресування захворювання, що є одним із основних прогностичних факторів щодо віддалених результатів лікування, тоді як у контрольній групі пролонгація була виявлена у 4,0 ± 2,77 % (2/50) пацієнтів.

Як видно з таблиці, застосування РСМД у хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини істотно покращує і віддалені результати лікування як загалом по групі: трирічна виживаність становить 60,0 ± 8,9 %

проти 28,0 ± 6,3 % ( $p < 0,05$ ) контрольної групи, а безрецидивна — 56,67,0 ± 9,05 % та 20,0 ± 5,66 % ( $p < 0,05$ ), відповідно, так і залежно від стадії пухлинного процесу. Трирічна виживаність у пацієнтів при РСМД становить 66,67 ± 12,17 % (10/15) при II стадії та 53,33 ± 12,28 % (8/15) при III проти 32,0 ± 9,33 % (8/25) та 24,0 ± 8,54 % (6/25) відповідно в осіб, яким виконували традиційне променеве лікування ( $p < 0,05$ ). Кращими в досліджуваній групі були і показники безрецидивної виживаності: 66,67 ± 12,17 % (10/15) проти 24,0 ± 8,54 % (6/25) при II стадії та 46,67 ± 12,26 % (7/15) проти 16,0 ± 7,33 % (4/25) при III стадії, що було статистично підтверджено ( $p < 0,05$ ).

Отже, з високим ступенем достовірності ми можемо підтвердити більшу ефективність лікування хворих, яким застосували РСМД, незалежно від стадії, у порівнянні з традиційною променевою терапією.

З огляду на викладене можна зробити такі висновки. Радіотерапія при РСМД радіації є досить щадним методом ПТ для оточуючих здорових тканин. Інтенсивність променеви реакцій, які виникають під час курсу опромінення не заважає хворим задовільно переносити таке лікування; РСМД істотно підвищує радіочутливість пухлини до променевого лікування, що сприяє підвищенню частоти повної пухлинної відповіді на опромінення переважно за рахунок низьких показників стабілізації та відсутності пролонгації процесу.

При цьому, застосування РСМД у хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини значно покращує віддалені результати лікування як у цілому, так і залежно від стадії пухлинного процесу. Метод радіосенсибілізації пухлини малими дозами радіації практично не має протипоказань, він простий у виконанні і може використовуватися практично в усіх радіологічних відділеннях онкологічних лікувальних закладів.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Баужадзе М. В. Пути улучшения результатов хирургического лечения местно-распространенного рака слизистой оболочки дна полости рта и языка : авторефер дис. ... канд. мед. наук / М. В. Баужадзе. — Ростов-н/Д., 2012, — 98 с.
2. Малые дозы ионизирующего излучения как радиомодифицирующий фактор / Г. С. Календо, Ю. И. Бобков, Е. Г. Тырина и др. // Гигиена и санитария. — 2001. — № 3. — С. 14–16.
3. Роль та місце застосування радіосенсибілізації пухлини малими дозами іонізуючого випромінювання при променево-му лікуванні раку слизової оболонки ротової порожнини / М. В. Соколовська, О. С. Чурікова, В. С. Бублик та ін. // Радіол. вісн. — 2014. — № 3, вип. 52. — С. 24–26.
4. Сокуренько В. П. Обоснование выбора лучевой и химиолучевой терапии больных местно-распространенным раком ротоглотки и полости рта III–IV стадии : автореф дис. ... д-ра мед. наук / В. П. Сокуренько. — СПб., 2010. — 237 с.
5. Яриніч В. І. Результати променевої терапії злоякісних новоутворень ротової порожнини та глотки / В. І. Яриніч, І. М. Макачук, І. В. Смаглюк // XI з'їзд онкологів України : матеріали з'їзду (м. Судак, АР Крим, 29 трав. – 2 черв. 2006 р.). — Київ, 2006. — С. 67.
6. Kruaysawat W. Survival time and prognostic factors of oral cancer in Ubon Ratchathani Cancer Center / W. Kruaysawat, W. Aekplakorn, R. S. Chapman // J. Med. Assoc. Thai. — 2010. — Vol. 93, N 3. — P. 278–284.
7. Reed S. I. Cell cycle // DeVita V. T. Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA (Eds.) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. — 9<sup>th</sup> ed. — Philadelphia : Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. — P. 68–81.

**Резюме.** Показана ефективність проведення радіосенсибілізації опухолі малими дозами іонізуючого випромінювання при лучевій терапії (ЛТ) больных во II і III стадіях рака слизової оболонки порожнини рота. Установлено, що при примененні данного метода радиомодифікації, в отличие от традиційної ЛТ, удешевлюються як неопосередковані, так і віддалені результати радіотерапії, незалежно от стадії процесу.

**Ключевые слова:** полость рта, лучевое лечение, радиомодификация, рак, сенсибилизация малыми дозами ионизирующего излучения.

**Summary.** The efficiency of tumor radiosensitization by low doses of ionizing radiation in radiotherapy patients in the II–III stages of oral mucosa cancer. There was established, that this radiomodification method improving both the immediate and long-term results of radiotherapy is not dependent of the stage process.

**Keywords:** oral cavity, cancer, beam treatment, radio modification, sensitization small doses of ionizing radiation.

Н. Ю. СПІЖЕНКО, Т. І. ЧЕБОТАРЬОВА, О. А. ШАРАЄВСЬКИЙ  
В. М. БУРІК, А. О. КАРНАУХОВА, О. Г. ЯРМАК, І. С. ДІОНІСЬЄВА

*Медичний центр «Кібер Клініка Спіженка», Київ*

## ГІПОФРАКЦІЙНА СТЕРЕОТАКСИЧНА РАДІОТЕРАПІЯ ГІПЕРНЕФРОЇДНОГО РАКУ (SABR)

### HYPOFRACTIONAL STEREOTACTIC RADIOTHERAPY OF HYPERNEFROID CANCER (SABR)

Рак нирки (РН) займає до 3 % серед усієї онкопатології і є однією з найбільш частих пухлин в урологічній практиці [1]. Щороку в Україні реєструють понад 5000 випадків захворювання раком нирки. Радикальна нефректомія залишається методом вибору лікування цієї патології [2]. Променева терапія (ПТ) застосовувалася зрідка, передусім з паліативною метою. Нирково-клітинний рак (Renal Cell Cancer, RCC) (НКР) більш стійкий до опромінення і хіміотерапії порівняно з іншими епітеліальними пухлинами. Твердження про радіорезистентність НКР ґрунтувалось на результатах опромінення з використанням стандартного режиму

© Н. Ю. Спіженко, Т. І. Чеботарьова, О. А. Шараявський,  
В. М. Бурік, А. О. Карнаухова, О. Г. Ярмак,  
І. С. Діонісєва, 2015

ПТ (2 Гр за фракцію). Проте застосування більш інтенсивних методик опромінення, зокрема гіпофракціонування та ескалації дозного навантаження до абляційних доз, дозволило досягти ефективної радіобіологічної відповіді РН [6]. Визначений, при радіохірургічному лікуванні метастазів НКР у головний мозок позитивний результат у понад 90 % випадків, порівняно з неефективністю звичайної (конвенціональної) ПТ [11], спонукав до застосування радіохірургічної методики і до первинного вогнища. Для ефективного лікування первинного та метастатичного РН використовуються абляційні дози опромінення. Абляційними вважаються разові вогнищеві дози понад 8 Гр. Такі дози, за твердженням відомого американського радіолога R. Timmerman, зупиняють поділ клітин, а також