

Министерство здравоохранения Украины
Украинский центр научной медицинской информации и патентно-
лицензионной работы

«СОГЛАСОВАНО»

Директор Департамента реформ и
развития медицинской помощи
МЗ Украины

М.К. Хобзей
« 18 » 2013 г.



ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ И ПОЛИПЛАТИЛЛЕН
ПРИ ОПУХОЛЯХ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

(методические рекомендации)

(80.13/158.13)

Киев- 2013

Учреждения-разработчики:

Донецкий Национальный медицинский университет им. М. Горького
ККЛПУ «Донецкий областной противоопухолевый центр»

Составители:

Думанский Юрий Васильевич – д.мед.н., профессор, член-корреспондент НАН Украины	тел. (062)223-89-85
Семикоз Наталия Григорьевна – д.мед.н., профессор	тел. (062)223-89-85
Ефимовна Галина Степановна – к.мед.н.	тел. (057)315-15-91
Гришина Ирина Николаевна	тел. (0472)37-01-23
Грабовский Олег Александрович	тел.(062)223-89-85
Тараненко Марина Леонидовна	тел. (062)223-89-85

Рецензент: д.мед.н., профессор Фецич Тарас Григорьевич

Председатель профильной проблемной комиссии «Онкология» МЗ и НАМН
Украины:

Академик НАН Украины Чехун Василий Федорович

Представлено Ученым советом Института экспериментальной патологии,
онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, протокол № 1 от
05 апреля 2013 г.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

В/В – внутривенное введение

ДГТ – дистанционная гамма-терапия

ДПТ – дистанционная лучевая терапия

ЖКТ – желудочно–кишечный тракт

ЛТ – лучевая терапия

ЛУ – лимфатические узлы

ПХТ - полихимиотерапия

РУД – разовая усредненная доза

СЖ – слюнная железа

СЛТ – сочетанная лучевая терапия

СУД – суммарная усредненная доза

ТРО – торможение (индукция) роста опухоли

ХТ – химиотерапия

ХЛТ – химиолучевая терапия

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
Основная часть	6
Методика проведения разработанного способа лечения	12
Непосредственные клинические результаты и особенности использования разработанного способа лечения	14
1. пациентов со злокачественными опухолями женской половой системы	16
1.1. при локализации опухолевого процесса в шейке или теле матки	17
1.2. при локализации опухолевого процесса во влагалище и яичниках	19
2. пациентов со злокачественными опухолями челюстно-лицевой области и шеи	22
2.1. при локализации опухолевого процесса в верхнечелюстной пазухе, ротовой полости и глотке	24
2. 2.при локализации опухолевого процесса в гортани и гортаноглотке	26
2.3. при локализации опухолевого процесса в слюнных железах	28
3. пациентов со злокачественными опухолями пищевода	30
4. пациентов со злокачественными опухолями прямой кишки	33
5. пациентов со злокачественными внутримозговыми опухолями	37
6 пациентов со злокачественными опухолями молочной железы	43
Выводы	47
Перечень рекомендованной литературы	49

ВВЕДЕНИЕ

Представленные методические рекомендации базируются на результатах научных исследований, проведенных на 807 пациентах на базах Донецкого областного противоопухолевого центра, Харьковского областного клинического онкологического центра и Черкасского областного онкологического диспансера.

Новизна разработанного способа лечения онкобольных заключается в одновременном использовании полихимиотерапии (ПХТ), дезинтоксикационной и лучевой терапии (ЛТ); такой подход принципиально отличается от проведения курсов химиотерапии перед облучением и проведения ЛТ в условиях радиомодификации; позволяет сократить количество дней пребывания пациентов в отделениях онкодиспансеров и значительно повысить эффективность лечения с 56,8 % до 82,7 %.

Использование разработанного нами способа лечения больных со злокачественными опухолями челюстно-лицевой области, шеи, пищевода, прямой кишки, женской половой системы и молочной железы будет содействовать существенному повышению качества лечения и жизни пациентов.

Методические рекомендации подготовлены в Украине впервые.

Предназначены для врачей-онкологов всех специальностей, лучевых терапевтов, химиотерапевтов, а также для главных врачей онкологических учреждений и провизоров аптечной сети.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Исследования в области экспериментальной онкофармакологии в настоящее время направлены на получение улучшенных вариантов известных противоопухолевых препаратов, а также на поиски новых сочетаний лекарственных средств с другими механизмами действия; модификаторов биологических реакций, индукторов дифференцирования, деффлекторов молекулярных нарушений, таргетных препаратов, средств усиливающих радиочувствительность противоопухолевых препаратов, а также сочетания лекарственной терапии с радиационным влиянием – радиомодификации (сенсibilизация и протекция).

Также за последние годы неуклонно повысилась эффективность лучевой терапии, что является результатом использования современных достижений ядерной физики, клинической дозиметрии и радиобиологии.

Основными направлениями поиска в лучевой терапии являются: повышение противоопухолевого эффекта на фоне снижения разных форм лучевых осложнений, которые определяют качество жизни онкологических больных; разработка новых и усовершенствование уже существующих методов внешнего, внутреннего и сочетанного лучевого лечения, а также применение программ радикальной лучевой терапии с использованием физических и химических модифицирующих агентов.

В качестве химических модифицирующих агентов при лучевой терапии обращают на себя внимание, в первую очередь, противоопухолевые препараты. Анализ современных данных литературы показывает актуальность использования широко известных противоопухолевых препаратов в качестве радиомодификаторов при местнораспространенных раках основной локализации. Данный метод является одним из наиболее доступных и воспроизводимых способов усиления повреждения опухоли при проведении ЛТ.

При выборе цитостатика в качестве радиомодификатора необходимо учитывать универсальные параметры и процессы, которые происходят в

опухоли до начала и в процессе лучевой терапии (ЛТ). Механизмы радиомодификации цитостатиков достаточно разнообразны и связаны, главным образом, с влиянием на факторы, которые определяют радиочувствительность опухолевых клеток (репарация, реоксигенация и продвижение клеток по фазам цикла). Учитывая, что опухоль гетерогенна в своей природе за целым рядом показателей, в том числе по фазам клеточного цикла, а важным условием эффективности лучевой терапии является влияние в фазе митоза, достаточно перспективным направлением является использование в клинике синхронизаторов цикла. В результате их действия в фазу митоза одновременно приходит большее число клеток и, за счет этого, усиливается вредное действие облучения.

Теоретико-экспериментальные предпосылки позволяют отнести к синхронизирующим агентам лекарственный препарат-цитостатик – Полиплатиллен, который доказал свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях, а также обоснованность использования в сочетании с ЛТ.

Естественно, что при выборе цитостатика, как основного препарата так и как радиомодификатора, учитывают особенности фармакокинетики и фармакодинамики, а также побочные эффекты. Однако если цитостатик используется как радиомодифицирующий агент, требования к его безопасности более жесткие, чем тогда, когда цитостатик используется в качестве основного лечения. При рассмотрении токсичности найдено, что Полиплатиллен обладает рядом преимуществ перед другими препаратами платины, основными из которых являются отсутствие нефротоксичности и миелодепрессии в терапевтических дозах. С точки зрения фармакодинамики, используемый для синхронизации клеточного цикла препарат должен более эффективно поглощаться опухолевой тканью, чем интактными клетками и обладать селективным метаболизмом в опухолевой ткани. Полиплатиллен обладает всеми данными свойствами, а также проявляет иммуномодулирующее действие.

В методических рекомендациях представлена сравнительная оценка непосредственных результатов, полученных при комбинированном лечении больных с одновременным использованием ЛТ и ПХТ, а именно в условиях радиомодификации препаратами Тегафур и Полиплатиллен. Предложенный способ лечения является достаточно эффективным, как с точки зрения действия на распространенные опухолевые процессы, так и в отношении минимизации риска лучевых реакций и осложнений, а в целом – обеспечения качества жизни больных.

Комплексное соединение платины под названием Полиплатиллен получило в настоящее время достаточно широкое распространение в онкологической практике. Доклинические и клинические исследования показали, что Полиплатиллен обладает широким спектром противоопухолевого действия, проявляя эффективность при злокачественных опухолях ЖКТ, яичников, легких и т.д. Использование Полиплатиллена в составе 2-, 3- или 4- компонентой химиотерапии (ХТ) значительно расширило его возможности. Сведения о высокой эффективности препарата в составе лекарственной комбинации послужили основанием для его испытания в сочетании с лучевой терапией при опухолях головы и шеи, прямой кишки, молочной железы, пищевода, головного мозга и женской репродуктивной системы.

Проведенное исследование радиомодифицирующего действия Полиплатиллена на 64 белых лабораторных крысах по результатам активности каталазы, альфа-амилазы, содержания МДА в условиях комбинированного влияния Полиплатиллена и ионизирующего излучения показало радиосенсибилизирующий эффект препарата.

Результаты проведенных на базе Научного центра радиационной медицины АМН Украины и Института онкологии АМН Украины исследований на 144 крысах (6 групп по 24 животных) препарата Полиплатиллен на экспериментальной модели лучевых поражений всего организма в целом, позволяют сделать вывод, что данный препарат имеет

радиосенсибилизирующее действие при введении в терапевтической дозе за 4 часа до начала облучения.

Анализ еще одного известного нам экспериментального исследования, касающегося определения степени повреждения периферической крови и органов животных при облучении и влияния Полиплатиллена при совместном его использовании с облучением, проведенного на базе Научного центра радиационной медицины АМН Украины и Института онкологии АМН Украины, показывает, что препарат Полиплатиллен, используемый в терапевтической дозе за одни сутки до облучения, понижает индекс лучевого поражения при внешнем облучении в 5,5 раза по сравнению с аналогичным показателем у животных, которые получали только облучение. При внутреннем облучении этот показатель уменьшился еще больше – в 8 раз, по сравнению с группой только облученных животных.

Другое исследование показывает способность Полиплатиллена избирательно блокировать биологические процессы, которые наиболее интенсивно протекают в период S-фазы клеточного цикла, т.е. на стадии синтеза ДНК. Фазоспецифичность препарата является одним из важных звеньев в цепочке событий, которые обуславливают его способность ингибировать рост злокачественных новообразований тканей и потенцировать противоопухолевую активность химиопрепаратов, поражающих клетки в других фазах клеточного цикла. Синхронизация клеток в G1 фазе отличает Полиплатиллен от синхронизаторов блокирующих опухолевые клетки в фазе M и поэтому не способных эффективно действовать на рост солидных опухолей, большую часть которых составляют клетки, которые находятся вне стадии митоза.

Еще одно интересное исследование проведенное на базе Института нейрохирургии им. А.П. Ромоданова АМН Украины, касающееся влияния Полиплатиллена на выживаемость культивируемых клеток опухолей головного мозга человека, показывает эффективное (у 98 % образцов ингибирует выживаемость на 70-90 %) действие на клетки злокачественных анапластических астроцитом и глиобластом.

Данные доклинических и клинических исследований показали, что Полиплатиллен проявляет высокий уровень противоопухолевой активности (угнетает развитие перевивных лейкозов и солидных опухолей больше чем на 80 %), обладает иммуномодулирующей способностью, в 10 раз менее токсичен, чем цисплатин, угнетает рост опухолевых клеток с приобретенной устойчивостью к другим препаратам платины. Химиотерапевтический потенциал Полиплатиллена превосходит цисплатин в 1,7 раза, а возможность создать максимальную концентрацию *in vivo* через региональные пути введения позволили использовать его при внутриартериальном и внутривенном (в/в) путях введения пациентам с распространенными формами онкозаболеваний.

В отличие от других известных препаратов платины, Полиплатиллен не связывается с белками крови (альбумином, трансферинем и гаммаглобулином), 97% препарата выводится из организма через 150 часов. Аллопедия, миелосупрессия, нефротоксичность, гематотоксичность, кардиотоксичность в первичных клинических испытаниях при использовании моно- и полихимиотерапевтических режимов лечения не наблюдались. Динамика субъективных и объективных показателей свидетельствовала о «высокой» эффективности и «хорошей» переносимости.

Всё перечисленное даёт основание для использования Полиплатиллена в терапевтической дозе 200 мг/м^2 в режиме в/в введения в виде трёх разовых доз с интервалом не более двух дней для получения максимального противоопухолевого эффекта. Причем увеличение разовых доз до шести при суммарной дозе 600 мг/м^2 , согласно доклиническим исследованиям, можно отнести к несущественным отклонениям (показатель ТРО - торможение роста опухоли при этом, уменьшается всего на несколько процентов с 88 % до 82 %), а увеличение временного интервала (больше 3-х дней) между введением разовых терапевтических доз является причиной снижения показателя ТРО с 88 до 68 %.

Исключительно важным свойством Полиплатиллена является его способность запускать пролиферацию клеток через 96 часов после введения

одноразовой терапевтической дозы (за счет природной ДНК, использованной в препарате в виде терапевтического носителя атомов платины), что позволяет, с одной стороны, существенно уменьшить послелучевые реакции, а с другой - селективно усилить повреждения опухолевых клеток. Эффект уменьшения послелучевых реакций происходит за счет получения клетками дополнительных азотистых и углеводных компонентов для дальнейших биохимических процессов. Это происходит за счет усиленного поглощения нуклеиновых кислот опухолевыми клетками, по сравнению с нормальными клетками.

Еще одной особенностью, которая отличает Полиплатиллен от других препаратов платины, является блокирование клеток в определенной фазе митотического цикла (другие препараты платины не являются фазоспецифическими) и обеспечение большей части клеток возможности синхронно доходить до фазы митоза, которая является наиболее чувствительной к облучению. Это позволяет существенно усилить повреждения злокачественных новообразований во время ЛТ. Кроме этого, известно, что опухолевые клетки в фазе синтеза ДНК резистентны к облучению, проявляют повышенную чувствительность к молекуле Полиплатиллена. Этот эффект проявляется за счет усиленного поглощения опухолевыми клетками, по сравнению с нормальными, нуклеиновых кислот - транспортного носителя действующего вещества Полиплатиллена.

Анализ приведенных выше данных показывает потенциал препарата Полиплатиллен и его преимущества перед другими препаратами платины, используемыми в качестве радиомодифицирующих агентов. Эти данные, а также сведения о его высокой эффективности в составе поликомпонентной химиотерапии, послужили нам основой для использования его одновременно с ЛТ при злокачественных опухолях женской репродуктивной системы, головы и шеи, прямой кишки, молочной железы, пищевода, головного мозга.

Методика проведения разработанного способа лечения

Большинство схем дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), использованных в разработанном способе лечения, имеют продолжительность 6 недель с режимом облучения с понедельника по пятницу в РУД (разовая усредненная доза) 2 Гр до СУД (суммарная усредненная доза) 64 – 70 Гр по расщепленному курсу с интервалом 3 недели.

Полиплатиллен, учитывая данные фармакокинетики, целесообразно вводить 1 раз на неделю одновременно с проведением ЛТ. Одноразовая терапевтическая доза - 200 мг/м^2 , что в среднем для взрослого человека весом 70 кг составляет содержимое 1 флакона. Курсовая доза 1200 мг/м^2 . Препарат, который выпускается в виде концентрата, предварительно разводится 0,9% раствором хлорида натрия в соотношении 1:1, вводится внутривенно, капельно, время инфузии составляет 3 часа.. Пре- или постмедикация – 8 мг дексаметазона и 8 мг Ондансетрона.

Тегафур использовали перорально, ежедневно, суммарная терапевтическая доза 800 мг распределялась на 2 приёма (400 мг + 400 мг) с интервалом между приемами 12 часов.

Реосорбилакт использовали в/в еженедельно в одноразовой дозе 200–400 мл согласно инструкции, на 2-3 день от начала лучевой терапии.

Наглядно методика способа лечения представлена в таблице 1.

Таблица 1

Методика способа лечения онкобольных с одновременным использованием полихимиотерапии, дезинтоксикационной и лучевой терапии

I этап				интервал 3-4 недели	II этап	
1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя	4-я неделя		1-я неделя	2-я неделя
тегафур					тегафур	
ежесуточно перорально					ежесуточно перорально	
полиплатиллен					полиплатиллен	
в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²		в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²
реосорбилакт					реосорбилакт	
в/в еженедельно на 2-3 день облучения					в/в еженедельно на 2-3 день облучения	
лучевая терапия					лучевая терапия	
РУД 2 гр 5 раз на неделю		РУД 2 гр 5 раз на неделю	РУД 2 гр 5 раз на неделю			
До СУД 40 -45 Гр					До СУД 64-70 Гр	

Непосредственные клинические результаты и особенности использования разработанного способа лечения

Клинические результаты основываются на данных открытого рандомизированного многоцентрового исследования. В испытании приняли участие 807 пациентов.

В исследуемую основную группу включено 406 пациентов, которым проводили одновременно ЛТ и ХТ препаратами Полиплатиллен, Тегафур и детоксикационную терапию препаратом Реосорбилакт. ЛТ проводили согласно Стандартам лечения онкологических больных (приказы МЗ Украины № 544 от 17.09.07, № 645 от 30.07.10 и № 247 от 29.04.11).

В контрольной группе включено 401 пациент, которым проводили одновременно ЛТ с ХТ препаратом Тегафур и детоксикационную терапию препаратом Реосорбилакт. ЛТ проводили согласно Стандартам лечения онкологических больных (приказы МЗ Украины № 544 от 17.09.07, № 645 от 30.07.10 и № 247 от 29.04.11).

По локализации опухолевого процесса пациенты основной группы распределены следующим образом: опухоли челюстно-лицевого участка и шеи – 158 больных, стадия III – IV с метастазами в ЛУ шеи с одной или двух сторон; опухоли половой системы женщин: 116 пациентов со стадией заболевания I Б - III С; опухоли прямой кишки: 69 пациентов, стадия заболевания II – III Б; опухоли молочной железы: 41 пациент со стадией заболевания II Б - III Б с метастазами в ЛУ в результате прогрессирования заболевания на фоне проведенной химиотерапии; опухоли пищевода III – IV стадии – 18 пациентов; опухоли головного мозга (анапластическая астроцитома, анапластическая (злокачественная) менигиома): 4 пациента.

За локализацией опухолевого процесса пациенты контрольной группы распределены: опухоли челюстно-лицевого участка и шеи – 148 больных, стадия III – IV с метастазами в ЛУ шеи с одной или двух сторон; опухоли половой системы женщин: 120 пациентов со стадией заболевания I Б - III С; опухоли прямой кишки: 65 пациентов, стадия заболевания II – III Б; опухоли

молочной железы: 50 пациентов со стадией заболевания II Б - III Б с метастазами в ЛУ в результате прогрессирования заболевания на фоне проведенной химиотерапии; опухоли пищевода III – IV стадии – 16 пациентов; опухоли головного мозга (анапластическая астроцитома, анапластическая (злокачественная) менингиома): 2 пациента.

Больные основной и клинической группы имели гистологически подтвержденный диагноз. Статистически достоверных отличий за стадиями опухолевого процесса, гистологически подтвержденным диагнозом и возрастом нет. Все больные имели общее состояние по шкале ECOG не более 2. Противоопухолевая эффективность предложенной схемы оценивалась согласно шкалы RECIST. Токсичность оценивалась по шкале CTC (Common Toxicity Criteria), версия 3.

Всем больным, которые принимали участие в данном исследовании, ЛТ проводили на гамма-терапевтических аппаратах TERAGAM, АГАТ-С, АГАТ-ВУ с источником облучения Co^{60} с использованием стандартных аппликаторов разных модификаций (диаметр и форма).

I. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЛТ в качестве самостоятельного метода или как компонент комбинированного лечения используется более чем у 90% больных раком тела и шейки матки. Если сочетанная лучевая терапия (СЛТ) при клинически локализованных процессах (I – IIa стадии) с комбинированным лечением является методом выбора, то для большинства больных с местно-распространенными формами заболевания (IIб - III стадии) СЛТ является не только основным, но возможно и единственным методом лечения.

Рак влагалища относится к числу опухолей, для которых характерно своеобразное клиническое протекание, склонность к местному рецидиву и лимфогенному метастазированию. За последние годы отмечено рост заболеваемости раком влагалища, который занимает 4 место среди всех злокачественных опухолей гениталий у женщин. Возраст больных на рак влагалища к моменту обнаружения заболевания – наибольший по сравнению с другими злокачественными опухолями репродуктивной системы, от 60 до 70 лет. Локализация опухоли влагалища также играет не последнюю роль в определении тактики лечения. Непосредственная близость к смежным анатомическим структурам – уретра, влагалище, анус или переходом на них, резко снижает роль хирургического вмешательства и, соответственно, обуславливает повышение роли ЛТ.

Планирование лечения онкогинекологических больных основывается на принципах стандартизации и максимальной индивидуализации, что позволяет подобрать оптимальные стандартные методики для каждой конкретной клинической ситуации.

1.1. При локализации опухолевого процесса в шейке и теле матки:

Современные принципы ЛТ предусматривают необходимость сочетанного влияния внутриволостного и дистанционного компонентов. Методики ДЛТ рака тела и шейки матки допускают на I этапе облучение первичного очага и зон регионарного метастазирования, а на втором этапе – латеральных отделов параметральной клетчатки и лимфатических узлов (ЛУ).

ДЛТ, используемая на I этапе, способствует уменьшению воспалительного компонента, который почти всегда сопровождает злокачественный процесс. В опухоли происходят дистрофические изменения, её объем, за счет этого, уменьшается, что создает благоприятные условия к последующей внутриволостной гамма-терапии.

Для проведения внутриволостной лучевой терапии на II этапе, больной в матку и влагалище вводят необходимые аппликаторы, которые состоят из центральной трубки (тандема) и боковых овоидов. Чаще всего используется аппликатор Флетчера-Сьюта, изготовленный из нержавеющей стали с полыми ручками, что позволяет вводить внутрь источник излучения.

При невозможности проведения внутренней ЛТ, проводилась только ДЛТ при РУД 2 Гр 5 раз в неделю до СУД 30 Гр с последующим перерывом 3 недели. За это время опухоль немного резорбируется, что дает возможность получить доступ и провести СЛТ с учетом доз, полученных на первом этапе (30 Гр).

Наглядно методика способа лечения приведена в таблице 2.

Таблица 2

Методика способа лечения онкобольных с одновременным использованием полихимиотерапии, дезинтоксикационной и лучевой терапии при локализации опухолевого процесса в шейке и теле матки

1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя	4-я неделя	5-я неделя
тегафур				
ежесуточно перорально	ежесуточно перорально	ежесуточно перорально	ежесуточно перорально	ежесуточно перорально
реосорбилакт				
в/в еженедельно на 2-3 день облучения	в/в еженедельно на 2-3 день облучения	в/в еженедельно на 2-3 день облучения	в/в еженедельно на 2-3 день облучения	в/в еженедельно на 2-3 день облучения
полиплатинен				
в/в еженедельно 200 мг/м ²	в/в еженедельно 200 мг/м ²	в/в еженедельно 200 мг/м ²	в/в еженедельно 200 мг/м ²	в/в еженедельно 200 мг/м ²
лучевая терапия				
I этап: ДЛТ с 2-х встречных полей (размер полей 18x16 см) на точку АВ 1 раз в день 5 раз в неделю РУД 2 Гр до СУД 14-16 Гр				
II этап: ДЛТ с 9-10 дня с использованием фигурных полей с наклонной ориентацией их к средней линии тела (размер полей 6x16; 6x20) 1 раз в день 3 раза в неделю РУД 2 Гр до СУД 40 Гр. Внутриполостное облучение подключалось с 11 дня на точку А 1 раз в день 2 раза в неделю (чередую с ДЛТ) РУД 5 Гр до СУД 50 Гр.				

1.2. При локализации опухолевого процесса во влагалище и яичниках:

В ЛТ рака влагалища принципиально важным является необходимость создания оптимального дозового распределения в очаге поражения, т.е. строгая индивидуализация планирования, что обусловлено анатомическими особенностями органа и различной локализацией опухолевого процесса. Размеры полей облучения при ДЛТ первичного очага, с учетом объема опухоли и используемого источника облучения, составляют от 4-8 x 5-8 см. При облучении зон регионарного метастазирования, размеры полей облучения составляют 8-10x10-12см. При необходимости облучения подвздошных лимфатических коллекторов, используются размеры полей облучения 4-6x14-16 см. Режимом фракционирования при дистанционном облучении первичного очага является классическое фракционирование РУД 2 Гр, ежедневно 5 фракций, до СУД 40 Гр на первичный очаг и СУД 60 Гр на зоны регионарного метастазирования. Учитывая высокую радиочувствительность тканей внешних половых органов и развитие ранних лучевых реакций, подведение необходимых суммарно поглощаемых доз достигается путем использования расщепленных курсов облучения. Интервал в лечении при этом не должен превышать 3 недели. Учитывая характер метастазирования опухолей яичников с большим поражением всех отделов брюшной полости, преимущество в последние годы отдается полному облучению живота двумя противоположными передне-задними полями с верхней границей по куполу диафрагмы и нижней – на уровне «запирательных» отверстий клубовых костей. Разовая доза составляет 2 Гр, суммарная 30 Гр с экранированием или без него (после получения дозы 20 Гр) печени и почек. Данная методика может включать полное облучение малого таза до 45-50 Гр.

В то же время, экранирование печени, почек и других важных органов с низкой толерантностью тканей создает «приют» для опухолевых клеток в этих областях и не позволяет достигнуть желанного эффекта лечения.

При плохой переносимости облучается только нижняя половина брюшной полости или нижняя половина в сочетании с зоной парааортальных

ЛУ полем шириной 8 см, от уровня пупка до клиноподобного отростка; можно осуществлять последовательное облучение – сначала нижних (3 недели), а потом верхних отделов живота.

Наглядно методика способа лечения приведена в таблице 3.

Таблица 3

Методика способа лечения онкобольных с одновременным использованием полихимиотерапии, дезинтоксикационной и лучевой терапии при локализации опухолевого процесса во влагалище и яичниках

I этап				интервал 3 недели	II этап	
1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя	4-я неделя		1-я неделя	2-я неделя
тегафур					тегафур	
ежесуточно перорально					ежесуточно перорально	
полиплатинен					полиплатинен	
в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²		в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²
реосорбилакт					реосорбилакт	
в/в еженедельно на 2-3 день облучения					в/в еженедельно на 2-3 день облучения	
лучевая терапия					лучевая терапия	
РУД 2 гр 5 раз на неделю		РУД 2 гр 5 раз на неделю	РУД 2 гр 5 раз на неделю			
До СУД 40 - 45 Гр				До СУД 64 - 70 Гр		

При анализе результатов исследования отмечена положительная динамика во всех пациентов основной клинической группы: полная регрессия у 18 % против 8% контрольной группы; частичная регрессия опухоли на 60-70% наблюдалась у 58% больных против 45% больных с регрессией опухоли не

более 50% в контрольной группе; стабилизация процесса была зарегистрирована у 24% против 42% контрольной клинической группы. Прогрессирование процесса наблюдалось только у 5% контрольной группы.

Учитывая положительную динамику в основной клинической группе, 31% пациенток удалось провести радикальное хирургическое лечение.

2. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Основными методами лечения злокачественных опухолей данной локализации является хирургический или лучевой, или их комбинация. При использовании двух этих методов, один из них обязательно должен выполняться в так называемом радикальном варианте. В частности, предоперационная ЛТ способна помочь удалению больших опухолевых масс, но это не значит, что объем дальнейшего хирургического вмешательства может быть уменьшен. Сравнительный анализ результатов хирургического и комбинированного (операция + облучение) лечения показал, что ЛТ уменьшает число смертей, непосредственно связанных с прогрессированием опухолевого процесса.

Согласно радиобиологическим данным, стандартный / классический режим с СУД 65-70 Гр (РУД 2 Гр 1 раз в день, 5раз в неделю) способен обеспечить локальный контроль шейных ЛУ размером 1-3 см в 90% случаев, шейных ЛУ увеличенных в пределах 3-5 см – в 70%. Нужно помнить и о том, что у части больных ЛУ, которые считаются нерезектабельными, после ЛТ можно удалять. Гистологическое разнообразие, анатомическое расположение и чувствительность к \min и \max толерантных доз, для органов и тканей, которые попадают в зону облучения, вызывает необходимость использовать довольно высокие лучевые нагрузки и облучать довольно большие объемы тканей, что обуславливает реальную опасность возникновения лучевых повреждений (увеличением частоты и тяжести). В связи с этим очень важно подобрать безопасную фракционированную дозу и интервал между фракциями.

Не удивительно, что именно для больных с плоскоклеточным раком головы и шеи разработано наибольшее количество методик с нестандартными режимами облучения. В целом результаты мета-анализа по использованию гиперфракционирования позволяют предположить, что это может способствовать улучшению местно-регионарного контроля, а также

выживаемости больных. Во всех исследованиях с ускоренного фракционирования, сообщалось о значительно большей частоте возникновения тяжелых острых радиационных повреждений, чем при стандартном режиме. Риск развития поздних лучевых повреждений также выше при ускоренном фракционировании чем при стандартном.

В связи с тем, что надежды клиницистов на улучшение отдаленных результатов лечения злокачественных опухолей головы и шеи с помощью разных методов нестандартного подведения дозы облучения оправдались далеко не полностью, в протоколы лечения таких больных начали включать химиотерапию. Согласно рандомизированным исследованиям, у пациентов с неоперабельными опухолями головы и шеи сочетание ЛТ с препаратами платины и фторурацила достоверно улучшает 3-х годовичную выживаемость с 10% до 24%. Обоснованием для комбинации препарата платины и фторпиримидинов являются данные DM Brizel об их синергичном взаимодействии.

При лечении больных с опухолями челюстно-лицевой области III-IV стадии заболевания используется только ХЛТ. Преимущества такого подхода доказаны в рандомизированном исследовании (150 человек) Intergroup Study 0099.

Чтобы не накладывались на достаточно высокие постлучевые нагрузки постхимиотерапевтические побочные эффекты, в качестве радиомодификатора нами был использован препарат платины Полиплатиллен, который не проявляет гематотоксичности, нефротоксичности и не поражает гемопоэтические стволовые клетки костного мозга. За данными Воробьева О.Н. в схемах ПХТ, где препарат платины был заменен на Полиплатиллен, токсичность схемы снизилась на 30%.

2.1. При локализации опухолевого процесса в верхнечелюстной пазухе, ротовой полости и глотке

При планировании ЛТ в качестве самостоятельного метода лечения в каждом конкретном случае определяют характер курса: радикальный или паллиативный. У преобладающего большинства больных, с запланированным изначально паллиативным курсом, при благоприятном объективном ответе опухоли и хорошей переносимости, запланированную тактику меняют и проводят радикальный курс.

Радикальное облучение проводят с двух встречных полей, расположенных по обе стороны лица, с включением клинически обозначенной опухоли. Границы и размеры полей облучения подбирают индивидуально в зависимости от локализации, степени распространенности опухоли и регионарных метастазов. Расщепленный курс ЛТ складывается с двух этапов, которые проводят с интервалом 3-4 недели. В этом интервале затихают местные лучевые реакции на слизистой оболочке. Реакция слизистых оболочек обычно клинически проявляется через 2-3 недели от начала облучения, начинается с гиперемии и отека и усиливается с увеличением дозы. Слизистая оболочка теряет блеск, кажется помутневшей и уплотненной. Затем происходит десквамация эпителия и появляются одиночные эрозии, покрытые некротическим налётом-пленкой. Далее появляются островки пленчатого радиоэпителиита (мукозита), островки сливаются и на ярко-красном фоне определяется эрозированная поверхность, укрытая белым фибринозным налетом. По окончании облучения, на протяжении 10-15 дней происходит эпителизация эрозий. Именно это и стало предпосылкой к выбору ЛТ по расщепленному курсу с интервалом 3-4 недели.

Значительная болезненность лучевых реакций слизистых оболочек и устойчивость нарушенных функций речи, глотания, жевания, которые сопровождаются длительной и, часто, стойкой потерей работоспособности, ставят проблему качества жизни больных в ряд наиболее важных медико-социальных проблем. Поэтому так важен выбор химиотерапевтических

препаратов, которые не увеличивают количество ранних лучевых реакций и поздних лучевых поражений.

После подведения итогов двух больших рандомизированных исследований, было предложено использовать препараты платины в сочетании с ЛТ в качестве стандарта терапии. Но повышение эффективности лечения не могло не сказаться на побочных эффектах, и, прежде всего, на гематологических. У 57,2% пациентов рост токсических реакций приводит к длительным перерывам в лечении и, соответственно, к понижению противоопухолевого эффекта самой ЛТ.

В разработанном авторами способе лечения при использовании препарата платины Полиплатиллен, кроме повышения объективного клинического ответа до 84%, проявления эпителиитов III степени не наблюдались, а I и II степени – были зафиксированы у 15,1% больных. Поскольку Полиплатиллен не проявляет гематотоксичности, зафиксированная незначительная (I-II степени) токсичность в виде анемии и лейкопении, по мнению авторов, больше связана с самой ЛТ.

Таблица 4

Методика способа лечения онкобольных с одновременным использованием ПХТ, дезинтоксикационной и ЛТ при локализации опухолевого процесса в верхнечелюстной пазухе, ротовой полости и глотке

I этап				интервал 3 недели	II этап	
1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя	4-я неделя		1-я неделя	2-я неделя
тегафур					тегафур	
ежесуточно перорально					ежесуточно перорально	
полиплатиллен					полиплатиллен	
в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²		в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²
реосорбилакт					реосорбилакт	
в/в еженедельно на 2-3 день облучения					в/в еженедельно на 2-3 день облучения	
лучевая терапия					лучевая терапия	
на первичный очаг + ЛУ 2 Гр до СУД 40 Гр 1 раз в день 5 раз в неделю					на первичный очаг 2 Гр до СУД 60 Гр 1 раз в день 5 раз в неделю	

2.2. При локализации опухолевого процесса в области гортани и гортаноглотке

Злокачественные новообразования гортани и гортаноглотки представляют одну из актуальных и социально значимых проблем в современной онкологии. Согласно статистическим данным эти опухоли являются наиболее частыми локализациями среди органов головы и шеи. Их объединяет анатомическое строение, одинаковые пути регионарного метастазирования, общие принципы лечения и подходы к реабилитации. Это наиболее тяжелая и неблагоприятная форма рака, для которой характерны неспецифичность ранних клинических проявлений, сложность анатомо-топографического строения, высокая частота регионарного метастазирования, низкая эффективность применяемых методов лечения, искажающий характер расширенно-комбинированных операций (часть больных психологически не готовы и часто от них отказываются).

Несмотря на то, что отмеченные новообразования можно отнести к опухолям визуальной локализации, около 75% больных этой группы поступают в специализированные диспансеры с местно-распространенным процессом, что в свою очередь, приводит к высокой смертности уже в первый год с момента установления диагноза (до 40%). Это обусловлено не только редкими случаями выявления болезни на ранних стадиях, но и недостаточным использованием наиболее эффективных комбинированных и комплексных методов лечения.

Перспективным подходом к повышению эффективности лечения больных является сочетание ХТ с ЛТ. Особенная роль ХТ в данном сочетании заключается в том, что кроме противоопухолевого действия, препараты проявляют радиосенсибилизирующий эффект, увеличивают частоту локального контроля и снижают вероятность развития отдаленных метастазов.

Схематически методика способа лечения представлена в таблице 5.

Таблица 5

Методика способа лечения онкобольных с одновременным использованием ПХТ, дезинтоксикационной и ЛТ при локализации опухолевого процесса в гортани и гортаноглотке

I этап				интервал 3 недели	II этап	
1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя	4-я неделя		1-я неделя	2-я неделя
тегафур					тегафур	
ежесуточно перорально					ежесуточно перорально	
полиплатиллен					полиплатиллен	
в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²		в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²
реосорбилакт					реосорбилакт	
в/в еженедельно на 2-3 день облучения					в/в еженедельно на 2-3 день облучения	
лучевая терапия					лучевая терапия	
на первичный очаг + ЛУ 2 Гр до СУД 40 Гр 1 раз в день 5 раз в неделю					на первичный очаг + ЛУ 2 Гр до СУД 70 Гр 1 раз в день 5 раз в неделю	

2.3. При локализации опухолевого процесса в слюнных железах

Опухоли слюнных желез (СЖ) занимают 1 - 5% в статистике онкологической заболеваемости. В течение многих лет эти цифры довольно стабильны и не имеют тенденции к снижению. 88% опухолей локализируются в больших СЖ. Стандартным подходом лечения местнораспространенных неоперабельных опухолей или первично нерезектабельных опухолей является одновременная химиолучевая терапия (ХЛТ) с включением производных платины.

Для минимизации риска отдаленной токсичности (в частности, на прилегающие неврологические структуры), используется разовая ежедневная доза облучения 2 Гр. Стандартным препаратом, используемым для одномоментной ХЛТ является цисплатин. Поскольку Полиплатиллен (по данным Воробьева О.Н.) имеет в схемах ХЛТ токсичность на 30% ниже, попытка заменить цисплатин на препарат Полиплатиллен вселяет оптимизм. В таблице 6 приведена методика способа лечения, которая по сравнению с группой контроля (60%) показала более высокую частоту опухолевого ответа (80%).

При анализе результатов лечения отмечена позитивная динамика во всех пациентов основной клинической группы: полная регрессия у 8% против 1% в контрольной группе; частичная регрессия опухоли наблюдалась у 76% больных против 50% больных контрольной группы; стабилизация процесса была зарегистрирована у 16% против 36% контрольной клинической группы. Прогрессирование процесса наблюдалось только у 13% пациентов контрольной группы.

При этом осложнения в основной и контрольной клинических группах были умеренной степени выраженности и хорошо купировались назначенными средствами симптоматической терапии. В нашем исследовании наблюдались в основном ранние лучевые повреждения слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Лучевые реакции со стороны слизистых оболочек были диагностированы чаще, чем со стороны кожи. Лучевые реакции были

умеренно выраженными, их профилактика и лечение позволили провести ЛТ в запланированном объеме у всех больных.

Таким образом, для большинства солидных местно распространенных опухолей, основной стратегией на I этапе является химиолучевая терапия, которая при высокой чувствительности для некоторых опухолей (рак гортани, гортаноглотки, слизистой оболочки ротовой полости) может быть продолжена как самостоятельное консервативное органосохраняющее лечение. Этот вариант также может быть использован в качестве неоадьювантной терапии с дальнейшей операцией, что, в конечном счете, способствует увеличению продолжительности жизни.

Таблица 6

Методика способа лечения онкобольных с одновременным использованием ПХТ, дезинтоксикационной и ЛТ при локализации опухолевого процесса в СЖ

I этап				интервал 3 недели	II этап	
1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя	4-я неделя		1-я неделя	2-я неделя
тегафур					тегафур	
ежесуточно перорально					ежесуточно перорально	
полиплатинен					полиплатинен	
в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²		в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²
реосорбилакт					реосорбилакт	
в/в еженедельно на 2-3 день облучения					в/в еженедельно на 2-3 день облучения	
лучевая терапия					лучевая терапия	
на первичный очаг + ЛУ 2 Гр до СУД 40 Гр 1 раз в день 5 раз в неделю					на первичный очаг + ЛУ 2 Гр до СУД 55-60 Гр 1 раз в день 5 раз в неделю	

3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ПИЩЕВОДА

Рак пищевода не входит в число наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей, но его лечение является нерешенной проблемой современной клинической онкологии. У 70-85% больных на момент установления диагноза обнаруживается неоперабельный процесс, что обусловлено распространенностью опухоли, наличием тяжелых сопутствующих заболеваний или истощением пациента, обусловленным развитием дисфагии. Улучшение результатов консервативного лечения данного заболевания возможно в ходе применения разных вариантов фракционирования дозы облучения, при использовании радиомодифицирующих агентов, а также сочетанной химиотерапии и облучения.

ЛТ проводилась в классическом режиме по 2 Гр 5 раз в неделю расщепленным курсом до СУД 60 Гр с 2 – 4-недельным перерывом после достижения СУД 40 Гр. В объем облучения на I этапе включали пищевод и регионарные ЛУ с окружающей пищевод клетчаткой, при локализации опухоли в средней трети пищевода - до уровня диафрагмы и параэзофагиальный лимфатический коллектор. В случае распространения опухоли на нижнюю треть пищевода или при её локализации в нижней трети, в объем облучения включали поддиафрагмальный сегмент пищевода вместе с регионарными ЛУ. На I этапе облучения проводился весь запланированный объем с использованием трипольной методики облучения.

В случае рака нижней трети пищевода процедура проводилась с двух встречных полей. При распространении опухоли на поддиафрагмальный сегмент пищевода и кардию, облучение выполнялось с двух противоположных (переднее и заднее) фигурных полей с включением в объем облучения розетки кардии, части малой кривизны и свод желудка с паракардиальными ЛУ.

На II этапе в объем облучения включали остаточную, клинически обозначенную опухоль или зону распространения новообразования, в случае его полной регрессии.

Таблица 7

Методика способа лечения онкобольных с одновременным использованием ПХТ, дезинтоксикационной и ЛТ при локализации опухолевого процесса в пищеводе

I этап				интервал 3-4 недели	II этап	
1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя	4-я неделя		1-я неделя	2-я неделя
тегафур					тегафур	
ежесуточно перорально					ежесуточно перорально	
полиплатинелен					полиплатинелен	
в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²		в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²
реосорбилакт					реосорбилакт	
в/в еженедельно на 2-3 день облучения					в/в еженедельно на 2-3 день облучения	
лучевая терапия					лучевая терапия	
на весь пищевод, средостение и зону брюшного ствола 2 Гр до СУД 40 Гр 1 раз в день 5 раз в неделю					на весь пищевод, средостение и зону брюшного ствола 2 Гр до СУД 60 Гр 1 раз в день 5 раз в неделю	

При анализе результатов лечения отмечена положительная динамика во всех пациентов основной клинической группы: полная регрессия не наблюдалась ни в одной из групп; частичная регрессия опухоли до 80% наблюдалась у 100% больных против 10% больных в контрольной группе с регрессией опухоли до 50%; стабилизация процесса была зарегистрирована в

90% больных контрольной клинической группы. Прогрессирования процесса не зарегистрировано ни в одной из групп.

По результатам лечения сделаны следующие выводы: у больных, которым было проведено лечение разработанным нами способом, отмечена положительная динамика (в 66% случаях по сравнению с 40% случаев в контрольной группе) - субъективное улучшение общего состояния, уменьшение болевых ощущений, общей слабости, улучшение движения пищи по пищеводу, улучшение аппетита, повышение работоспособности; за данными Рo-скопии ШКТ – уменьшение размеров стеноза и утолщение стенок пищевода.

4. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ПРЯМОЙ КИШКИ

У больных с опухолями прямой кишки, после технически возможных операций, наблюдается высокая частота региональных метастазов, а в 10-15% случаев, на момент установления диагноза, больные считаются неоперабельными через инфильтрации или прорастание опухоли в окружающие органы. Желание обеспечить более оптимистические результаты привело к пониманию необходимости многокомпонентного лечения рака прямой кишки. Основной целью кооперации является максимально возможное уменьшение опухоли и эрадикация отдаленных метастазов. Основой большинства используемых схем является 5-фторурацил или фторпиримидины 2-3 поколения. В целом ХЛТ местно распространенного рака прямой кишки при использовании этого класса соединений дает не менее 30% объективных ответов опухоли. Основной проблемой, как показали исследования CAO/ARO/AIO-94, являются отдаленные метастазы (у 36% больных на протяжении 5 лет). Это требует использования более эффективного системного лечения. Наиболее перспективными, в плане эффективности и низкой перекрестной токсичности, являются препараты платины. Данные препараты обладают цитотоксическим действием, прерывают клеточный цикл и ингибируют репликацию сублетальных и потенциально летальных послелучевых повреждений в сочетании с действием облучения. Кроме того, производные платины снижают количество межклеточного метионина, в результате чего усиливается связывание фтордезоксисуридина монофосфатазы с тимидилатсинтетазой, т.е. потенцируется действие фторпиримидинов.

ЛТ проводили в классическом варианте фракционирования дозы по 2 Гр за сеанс ежедневно до СУД 60 Гр в II этапа. При ЛТ больных на рак прямой кишки используют дистанционное – трипольное, четырехпольное и ротационное облучение или внутриволостное облучение, или их комбинацию. Внутриволостную терапию проводили по принципу afterloading на шланговых

аппаратах типа АГАТ-А (Co^{60}). Преимущество внутривидного облучения заключается в локальном влиянии на опухолевый очаг, обеспечивающим максимальную сохранность окружающих нормальных тканей за счет резкого уменьшения дозы на расстоянии 1-1,5 см от источника излучения.

Избежать поражения окружающих нормальных тканей, при подведении высоких доз, позволяет использование сочетанного лучевого метода, который обладает положительными характеристиками внешнего и внутривидного облучения. Техническими ограничениями использования внутривидного облучения (как компонент сочетанной лучевой терапии и как самостоятельный метод) является глубина опухолевой инфильтрации стенки кишки более 3 см, расположение верхнего полюса опухоли более чем на 11 см выше заднепроходного отверстия и сужение просвета кишки опухолью больше чем 1-1,5 см, а также психологический настрой больного.

Наиболее часто используют дистанционную лучевую терапию, позволяющую одновременно влиять и на опухоль, и на регионарные зоны. В облучаемый объем включают всю прямую кишку и клетчатку малого таза – параректальную, а также лимфатические пути до уровня отхождения верхней прямокишечной артерии от нижней брюшной. Верхняя и нижняя границы полей облучения должны отстоять от границ опухоли не менее чем на 4-5 см, причем верхняя граница размещается, как правило, на уровне мыса. При вовлечении в процесс нижеампулярного отдела прямой кишки, в объем облучения обязательно включают промежность. При локализации опухоли в вышеампулярном и ректосигмоидном отделах с объема облучения можно исключить задний канал, но при этом необходимо провести облучение общих клубовых и поясничных ЛУ до уровня LIV.

При всех вариантах облучения, 80% изодозы должно совпадать с внутренними стенками малого таза. Этого условия придерживаются при использовании методики секторного маятникового качания со стороны крестцов: угол качания 240° , глубина 7-10 см, РЮ 75 см, размеры полей на оси вращения от 6-8 см по ширине до 12-17 см по высоте. Возможно использование четырехпольного статичного облучения с углами наклона до сагитальной оси

вперед и сзади 30° и 40° , при ширине полей 8-10 см. Преимущество этого метода заключается в том, что одновременно можно облучать ЛУ паховых зон. Возможно использование противоположных полей, но в этом случае желательно использовать тормозное излучение, при котором создается, в отличие от гамма-излучения, более благоприятное дозовое распределение. При опухолях нижеампулярного и анального отделов можно достичь оптимального дозового распределения за счет присоединения дополнительного промежуточного поля. Вклад его дозы выбирают с учетом значения изодозы, которая проходит по нижнему краю основного поля.

Таблица 8

Методика способа лечения онкобольных с одновременным использованием ПХТ, дезинтоксикационной и ЛТ при локализации опухолевого процесса в прямой кишке

I этап				интервал 3 недели	II этап	
1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя	4-я неделя		1-я неделя	2-я неделя
тегафур					тегафур	
ежесуточно перорально					ежесуточно перорально	
полиплатинен					полиплатинен	
в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²		в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²
реосорбилакт					реосорбилакт	
в/в еженедельно на 2-3 день облучения					в/в еженедельно на 2-3 день облучения	
лучевая терапия					лучевая терапия	
2 Гр до СУД 40 Гр 1 раз в день 5 раз в неделю					2 Гр до СУД 60 Гр 1 раз в день 5 раз в неделю	

При анализе результатов лечения отмечена позитивная динамика во всех пациентов основной клинической группы: полная регрессия составляла 17% против 5% контрольной группы; частичная регрессия наблюдалась у 75% больных против 80% больных в контрольной группе; стабилизация процесса была отмечена у 8% больных против 15% контрольной группы. Прогрессирование процесса не отмечено ни в одной из клинических групп.

По результатам проведенного лечения, нами сделаны следующие выводы: у больных, которым было проведено лечение разработанным нами способом, отмечена положительная динамика – субъективное улучшение общего состояния у 70% случаев, уменьшение болевых ощущений, общей слабости, уменьшение выделения крови и слизи с прямой кишки, улучшение аппетита, повышение работоспособности; за данными RRS – уменьшение размеров, кровоточивости опухоли, при пальцевом исследовании – появление подвижности опухоли.

У пациентов основной клинической группы с локализацией процесса в области нижнеампулярного и анального отделов прямой кишки, после проведения курса, разработанного нами способа лечения, отмечена практически 100% регрессия опухоли, что позволило отсрочить проведение хирургического вмешательства.

5. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ВНУТРИМОЗГОВЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Общепризнанной тактикой лечения, которая основана на биологических особенностях (опухоли головного мозга развиваются в условиях относительной изолированности, обусловленной повышенной структурно-функциональной защитой ЦНС, которая формируется гематоэнцефалическим барьером, мозговыми оболочками и костными структурами) данных опухолей и клиническом опыте, является максимальное радикальное хирургическое вмешательство с послеоперационной химио- и/или лучевой терапией. В нашем случае, мы использовали послеоперационную ЛТ с радиомодификацией у больных, которые перенесли операцию с субтотальным и парциальным удалением анапластических менингиом и астроцитом.

Схематически методика способа лечения представлена в таблицах 9-11.

Таблица 9

Методика способа лечения онкобольных с одновременным использованием ПХТ, дезинтоксикационной и ЛТ при анапластической астроцитоме I- II степени злокачественности

I этап				интервал 3 недели	II этап		
1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя	4-я неделя		1-я неделя	2-я неделя	
тегафур						тегафур	
ежесуточно перорально						ежесуточно перорально	
полиплатиллен						полиплатиллен	
в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²		в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	
реосорбилакт						реосорбилакт	
в/в еженедельно на 2-3 день облучения						в/в еженедельно на 2-3 день облучения	
лучевая терапия						лучевая терапия	
ДЛТ с 2-х встречных полей на обл. больших полушарий головного мозга РУД 2 Гр до СУД 38-42 Гр 1 раз в день 5 раз в неделю						ДЛТ многополюсная на остаточную опухоль РУД 2 Гр до СУД 56-60 Гр 1 раз в день 5 раз в неделю	

Методика способа лечения онкобольных с одновременным использованием ПХТ, дезинтоксикационной и ЛТ при анапластической астроцитоме III- IV степени злокачественности

I этап				интервал 3 недели	II этап	
1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя	4-я неделя		1-я неделя	2-я неделя
тегафур					тегафур	
ежесуточно перорально					ежесуточно перорально	
полиплатинен					полиплатинен	
в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²		в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²
реосорбилакт					реосорбилакт	
в/в еженедельно на 2-3 день облучения					в/в еженедельно на 2-3 день облучения	
лучевая терапия					лучевая терапия	
ДЛТ с 2-х встречных полей на всю ЦНС РУД 2 Гр до СУД 36-40 Гр 1 раз в день 5 раз в неделю					ДЛТ (локальными по- лями) на заднечерепную ямку+спинной мозг РУД 2 Гр до СУД 50-56 Гр 1 раз в день 5 раз в неделю	

Методика способа лечения онкобольных с одновременным использованием ПХТ, дезинтоксикационной и ЛТ при анапластической астроцитоме III- IV степени злокачественности

I этап				интервал 3 недели	II этап	
1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя	4-я неделя		1-я неделя	2-я неделя
тегафур					тегафур	
ежесуточно перорально					ежесуточно перорально	
полиплатинен					полиплатинен	
в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²		в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²
реосорбилакт					реосорбилакт	
в/в еженедельно на 2-3 день облучения					в/в еженедельно на 2-3 день облучения	
лучевая терапия					лучевая терапия	
ДЛТ с 2-х встречных полей на область больших полушарий головного мозга РУД 2 Гр до СУД 36-40 Гр 1 раз в день 5 раз в неделю					ДЛТ многополевая на остаточную опухоль РУД 2 Гр до СУД 54-60 Гр 1 раз в день 5 раз в неделю	

Большинство лучевых терапевтов при лечении опухолей склонных к распространению по субарахноидальному пространству, склоняются к использованию методики краниоспинального облучения.

ЛТ начинают с облучения практически всего головного мозга с 2-х боковых полей до СУД 60 Гр. Затем облучают локальными полями только первичный очаг (заднечерепную ямку). Также облучению должен подлежать весь спинной мозг от III шейного до II сакрального позвонка при строгом соблюдении пределов полей облучения. Расстояние между краями спинальных полей находится в пределах от 0,5 до 2,5 см, в зависимости от глубины расположения спинного мозга, которая определяется по данным прямой и

боковой рентгенографии. Положение пациента во время проведения процедуры – лежа на спине с обязательной дополнительной фиксацией головы специальными подставками-фиксаторами, при облучении головного мозга и лежа на животе с вытянутым вперед подбородком - при облучении спинного мозга. Облучение проводят с прямого заднего поля после боковой рентгенографии с центрированием на изоцентр каждого поля облучения, для расчета глубины расположения спинного мозга и доз в промежутке между 2-мя полями.

Таблица 12

Методика способа лечения онкобольных с одновременным использованием ПХТ, дезинтоксикационной и ЛТ при краниоспинальном облучении

I этап				интервал 3 недели	II этап	
1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя	4-я неделя		1-я неделя	2-я неделя
тегафур					тегафур	
ежесуточно перорально					ежесуточно перорально	
полиплатинен					полиплатинен	
в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²		в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²
реосорбилакт					реосорбилакт	
в/в еженедельно на 2-3 день облучения					в/в еженедельно на 2-3 день облучения	
лучевая терапия					лучевая терапия	
ДЛТ с 2-х встречных полей на всю ЦНС РУД 2 Гр до СУД 36-40 Гр 1 раз в день 5 раз в неделю					ДЛТ (локальными поля-ми) на заднечерепную ямку+ спинной мозг РУД 2 Гр до СУД 50-56 Гр 1 раз в день 5 раз в неделю	

Важно, чтобы нижняя часть спинального поля была достаточно широкой и могла охватить места выхода корешков крестцовых нервов. Ширина поля должна быть достаточной для включения в зону облучения крестцовых отверстий, но не затрагивать крестцово-подвздошных сочленений.

Представленные схемы ЛТ в основной клинической группе больных использовали совместно с применением препаратов Полиплатиллен и Тегафур в качестве радиомодификаторов, а в контрольной клинической группе были использованы эти же схемы ЛТ, но без применения Полиплатиллена.

Следует особенно отметить сложность интерпретации, полученных с помощью традиционного метода МРТ данных, поскольку даже после химиотерапии в комбинации с ЛТ, невозможно дифференцировать признаки повреждения мозговой ткани от продолжающегося роста опухоли. Несмотря на то, что увеличение разовой и суммарной доз облучения, а также дополнительное введение химиотерапии повышает риск развития радионекроза головного мозга, выживаемость пациентов, с этим грозным осложнением, может увеличиваться. Поэтому, на наш взгляд, наиболее важным прогностическим фактором эффективности лечения будет увеличения средней продолжительности жизни.

С литературных источников известно, что препараты нитрозомочевины в режиме монотерапии увеличивают среднюю продолжительность жизни с 9,4 до 12 месяцев по сравнению с лечением, включающим только ЛТ. При этом у пациентов отмечается миелосупрессия и выраженная тошнота. При высокодозной химиотерапии с использованием этопозиды, карбоплатина, препаратов нитрозомочевины в 54% случаев наблюдались тяжелые неврологические расстройства: от легкого оглушения с галлюцинаторным бредом до комы. Все они возникали остро, как реакция на введение цитостатиков. При этом сопутствующая ЛТ не только потенцировала лечебный эффект, но и усиливала токсичность лечения.

При исследовании препарата Полиплатиллен в схемах ХЛТ особенно следует отметить, что интенсификация влияния у данного контингента пациентов не сопровождалась существенным увеличением числа и степени

тяжести токсических реакций и осложнений. В исследуемой группе у пациентов наблюдалось увеличение безрецидивного периода, по сравнению с контрольной группой, на 8 месяцев и у одного больного, в исследуемой группе, безрецидивный период составил 14 месяцев.

6. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Применение ЛТ при данной патологии имеет более чем вековую историю, поскольку с изучения влияния на опухоль именно этой локализации и началось использование ионизирующего излучения в лечебных целях.

Разные онкологические центры мира применяют весьма разнообразные режимы фракционирования дозы при облучении больных на рак молочной железы и этот выбор, чаще всего, определяется не только традициями центра. Решающую роль в этом вопросе играет проблема соотношения во времени ХТ и ЛТ. Без сомнения, отсрочка любого из них может быть потенциально опасной, поэтому идеальным решением было бы одновременное их использование.

Антрациклины достаточно давно стали базовыми цитостатиками при лечении больных раком молочной железы. По данным National Comprehensive Cancer Network, при лечении больных на рак молочной железы более широко используют различные модификации схем CAF. Одновременное применение ЛТ и ХТ, особенно с применением антрациклинов, может обуславливать повышение токсичности лечения, в первую очередь кардиоваскулярной. Токсичность схем у 40% больных также проявляется приступами тошноты, рвотой, диареей и аллопецией II стадии. Учитывая достаточно большую лучевую нагрузку, а также возможность развития осложнений с использованием схем ХТ, которые требуют прерывания курса облучения при совместном применении ХТ и ЛТ, нами сделана попытка минимизации сочетанного токсического влияния при использовании препарата платины Полиплатиллен, который обладает низкой токсичностью.

Значительную сложность представляет облучение молочных желез в связи с подвижностью органа и множеством конституциональных особенностей. Весьма жестко регламентируется необходимость создания условий для абсолютной воспроизводимости на протяжении всего курса облучения. Тщательная индивидуальная предлучевая и дозиметрическая

подготовка предполагает учет целого ряда показателей: локализации опухолевого очага в железе, расположение лимфатических коллекторов, конституциональные особенности.

Молочная железа облучается с двух встречных тангенциальных полей, зоны регионарного метастазирования – через фигурное поле (надключичные-подмышечные). Положение больной – «лежа на спине, рука отведена за голову». Суммарная очаговая доза на основу молочной железы составляла 60-65 Гр, на зоны регионарного лимфооттока – 40 Гр. Тангенциальные поля на молочную железу формируются изнутри и снаружи, при этом внутренние углы составляют 45-60°, внешние - 135-120°, суммарно – около 180°. Верхним пределом светового поля является место прикрепления II ребра к груди, нижний предел проходит на 3 см ниже субмаммарной складки, внутренний – на 5 см наружу от средней линии, внешний – по передней подмышечной линии. В области соска зазор светового поля становится 2-5 мм. Внутреннее поле облучения молочной железы разворачивается в соответствии с ходом грудной клетки для того, чтобы в зону облучения попали парастернальные лимфатические узлы.

Облучение зон регионарного метастазирования проводилось с использованием формирующих блоков для защиты отдельных органов, расположенных в границах геометрического поля, создавая распределение дозы сложной конфигурации, так называемое фигурное поле. Зона стыковки фигурного поля с тангенциальными полями экранируется свинцовым блоком по верхнему краю ключицы.

Пути регионарного метастазирования облучаются через прямые фигурные надподключично-подмышечные поля, при этом положение больного не меняется. Нижний предел фигурного поля совпадает с верхним пределом тангенциальных полей на молочную железу (место прикрепления II ребра к груди), медиальный – середина шеи (внутренний край прикрепления жевательной мышцы), внешней границей были контуры грудной клетки.

Разметка полей выполняется на том же аппарате, который используется для облучения. Размер полей выбирается индивидуально, в соответствии с

размером молочной железы. Контурометрия тела выполняется на уровне соска, поскольку необходимо равномерное облучение молочной железы. Топографоанатомическая карта тела больной, перерезанного поперек, складывается с учетом синтопии органов и анатомических структур, необходимой для дальнейшего дозиметрического планирования. За точку расчета разовой дозы на основу молочной железы, принимается середина расстояния между точками входа центральных лучей, при этом доза с каждого тангенциального поля становится 1 Гр, суммарно – 2 Гр на середину основы молочной железы.

При расчете дозы на надключичные и подмышечные ЛУ учитывают глубину их залегания, которая составляет для подключичных ЛУ в среднем 3-5 см, надключичных – 2-3 см. Для определения глубины залегания подмышечных ЛУ измеряют переднезадний размер в области аксилярной ямки и полученное расстояние делят на 2. Расчет разовой дозы (2 Гр) проводят на подключичные ЛУ.

При положении больной «лежа на спине, рука отведена за голову» подмышечные, надключичные и подключичные ЛУ размещаются на одном уровне, что позволяет провести облучение через одно фигурное поле. При этом подмышечные ЛУ не проектируются на головку плечевой кости.

Облучение парастернальных ЛУ выполняется с одного переднего поля, которое охватывает первые 6 межреберий со стороны опухоли: верхний предел на уровне первого межреберья, нижний – место прикрепления VI ребра, медиальный предел – середина грудины, ширина поля 4-5 см.

Методика способа лечения онкобольных с одновременным
использованием ПХТ, дезинтоксикационной и ЛТ при краниоспинальном
облучении

I этап				интервал 3-4 недели	II этап	
1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя	4-я неделя		1-я неделя	2-я неделя
тегафур					тегафур	
ежесуточно перорально					ежесуточно перорально	
полиплатинен					полиплатинен	
в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²		в/в еженеде- льно 200 мг/м ²	в/в еженеде- льно 200 мг/м ²
реосорбилакт					реосорбилакт	
в/в еженедельно на 2-3 день облучения					в/в еженедельно на 2-3 день облучения	
лучевая терапия					лучевая терапия	
на молочную железу, подмышечные ЛУ, перастеральная и надключичная область РУД 2 Гр до СУД 40 Гр 1 раз в день 5 раз в неделю					на молочную железу РУД 2 Гр до СУД 60-65 Гр* 1 раз в день 5 раз в неделю	

* суммарные усредненные дозы (СУД) на каждый объем доводят до 40-50 Гр, а потом, с уменьшением объемов, прицельно на опухоль и метастазы подводят 10-15 Гр

При анализе эффективности лечения отмечена положительная динамика во всех пациентов основной клинической группы: полная регрессия составляла 20% против 12% контрольной группы; частичная регрессия наблюдалась у 54% больных против 48% больных в контрольной группе; стабилизация процесса была отмечена у 22% больных обеих групп. Прогрессирование процесса увеличилось с 4% в основной группе до 18% у больных контрольной клинической группы.

ВЫВОДЫ

1. Сочетание полихимиотерапии с одномоментным использованием лучевой терапии – перспективный и клинически эффективный метод, который дает возможность проводить специальное лечение в значительно более короткие сроки и тем самым увеличить продолжительность и качество жизни пациента.

2. Использование способа разработанных методик способствует повышению субъективной и объективной эффективности лечения с 56,8% до 82,7%.

3. Проведение полихимиотерапии препаратом платины Полиплатиллен, обладающим низкой токсичностью, и пероральным препаратом фторпиримидином Тегафур, позволяет усилить цитотоксическое влияние на опухоль за счет синергизма препаратов с различными механизмами действия и профилем токсичности и, тем самым, увеличить вероятную регрессию и стабилизацию опухоли.

4. Дополнительное введение в схему лечения препарата Полиплатиллен позволило увеличить на 25,9% количество положительных ответов первичных опухолей, а именно случаев частичной и полной регрессии в сравнении с традиционной ХЛТ в условиях применения только препарата Тегафур.

5. Проведение дезинтоксикационной терапии препаратом Реосорбилакт еженедельно на 2-3 день от начала облучения, позволяет провести запланированное лечение в полном объеме и уменьшить количество не прогнозируемых индивидуальных реакций у больных.

6. Проведение лучевой терапии с одновременным использованием полихимиотерапии дает возможность статистически значимо не увеличивать частоту и тяжесть лучевых реакций, а также токсических осложнений от использования цитотоксических препаратов, что способствует повышению комплаенса как к врачу, так и к лечебному учреждению.

7. Дополнительное введение в схему лечения препарата Полиплатиллен не усиливало токсичность лечения. Сравнение данных анализа частоты

отрицательных явлений III степени 5,8% и 4,4% у больных обеих групп указывает на одинаковую адекватность обоих режимов лечения по профилю токсичности.

8. Использование способа разработанных методик заключается в одновременном использовании лучевой терапии, химиотерапии и дезинтоксикационной терапии. Лучевая терапия проводится в II этапа с интервалом 3-4 недели в режиме облучения 5 раз в неделю стандартными дозами 2 Гр до СУД 30-40 Гр и до СУД 64-60 Гр в зависимости от локализации онкопроцесса. Химиотерапия проводится препаратом Полиплатинен в/в еженедельно в первый день облучения в одноразовой терапевтической дозе 200 мг/м^2 , инфузия проводится капельно на протяжении 3-х часов с предварительным разведением 1:1 0,9% раствором натрия хлорида и препаратом Тегафур - перорально ежедневно в суммарной терапевтической дозе 800 мг, разделенной на 2 приема с интервалом 12 часов. Пре- или постмедикация проводится растворами препаратов Дексаметазон (8 мг) и Одансетрона (8 мг). Дезинтоксикационная терапия проводится препаратом Реосорбилакт в/в еженедельно в одноразовой дозе 200-400 мл на 2-3 день после начала облучения.

ПЕРЕЧЕНЬ РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воробьев О.Н. Регионарная внутриартериальная химиотерапия в комплексном лечении больных злокачественными новообразованиями ротовой части глотки/Воробьев О.Н., Шмыкова О.В., Тимошев Н.П., Воробьев Н.О.//Запорожский мед. журнал.-2009.-Том 11.-№ 3.-С.11-17
2. Глыбочко П.В. Онкология/Глыбочко П.В.- М: «Академия».-2008, С.67-85
3. Дерев'янку Л.П. Оцінка радіомодифікуючої дії поліплатиллену в умовах зовнішнього іонізуючого опромінення/Дерев'янку Л.П., Атаманюк Н.П., Чаяло П.П., Репецька А.Г.// Проблеми радіаційної медицини та радіобіології.- 2003.-Вип.9.-С.28-32
4. Патент 14595 Україна, МПК (2006). Застосування поліплатиллену як радіосенсибілізуючого засобу/Дерев'янку Л.П., Атаманюк Н.П., Шалімов С.О., Волченскова І.І., Майданевич Н.М. (UA); заявник і патентовласник Науковий центр радіаційної медицини АМН України, Інститут онкології АМН України (UA).- № 200511653; заявл. 07.12.05; опубл.15.05.2006, Бюл.№5
5. Патент 14153 Україна, МПК (2006). Застосування поліплатиллену як радіозахисного засобу/ Дерев'янку Л.П., Атаманюк Н.П., Шалімов С.О., Волченскова І.І., Родіонова Н.К., Воскобойник Л.Г., Майданевич Н.М., Вітер І.В., Аверіна С.О. (UA); заявник і патентовласник Науковий центр радіаційної медицини АМН України, Інститут онкології АМН України (UA).- № 200507760; заявл. 05.08.05; опубл.15.05.2006, Бюл.№5
6. Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги згідно Наказів МОЗ України № 554 від 17.09.2007, № 645 від 30.07.2010, №247 від 29.04.2011
7. Тюляндин С.А. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской онкологии (ESMO) /Тюляндин С.А., Носов Д.А., Переводчикова Н.И.-М.-2010, С.279-283
8. Brown J.M. Multimodal Concepts for Integration of Cytotoxic Drugs and Radiation Therapy/ Brown J.M., MP Mehta, Carsten Nieder, LW Brady.- Springer.- 2006.