

Міністерство охорони здоров'я України
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи

«УЗГОДЖЕНО»

Директор Департаменту реформ та
розвитку медичної допомоги
МОЗ України

«» М.К. Хобзей
«» СІДЗВАМИ 2013р.



ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ ТА ПОЛІПЛАТИЛЕН
ПРИ ПУХЛИНАХ РІЗНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ

(методичні рекомендації)

(80.13/158.13)

Київ - 2013

Установи-розробники:

Донецький Національний медичний університет ім.М.Горького
ККЛПУ „Донецький обласний протипухлинний центр”

Укладачі:

Думанський Юрій Васильович – д.мед.н., професор, член-кореспондент НАН України	тел. (062) 223-89-85
Семікоз Наталія Григорівна – д.мед.н., професор	тел. (062) 223-89-85
Ефимова Галина Степанівна – к.мед.н.	тел. (057) 315-15-91
Грішина Ірина Миколаївна	тел. (0472) 37-01-23
Грабовський Олег Олександрович	тел. (062) 223-89-85
Тараненко Марина Леонідівна	тел. (062) 223-89-85

Рецензент: д.мед.н., професор Фецич Тарас Григорович

Голова профільної проблемної комісії «Онкологія» МОЗ та НАМН

України :

академік НАН України Чехун Василій Федорович

Рекомендовано Вченою радою Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім.Р.Є.Кавецького НАН України, протокол №1 від 05 квітня 2013р.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ППТ – поєднана променева терапія

ПТ – променева терапія

ДГТ – дистанційна гамма-терапія

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ЛВ – лімфатичні вузли

УПЖ – збільшення тривалості життя

ТРО – гальмування (індукція) росту пухлини

СОД – сумарна осередкова доза

РОД – разова осередкова доза

ХТ – хіміотерапія

В/В – внутрішньовенне ведення

ХПТ – хіміопроренева терапія

СЗ – слинна залоза

ЗМІСТ

Вступ	5
Основна частина	7
Методика проведення розробленого способу лікування	12
Безпосередні клінічні результати та особливості використання розробленого способу лікування:	14
1. пацієнтів з злоякісними пухлинами жіночої статеві системи	16
1.1. при локалізації пухлинного процесу в шийці та тілі матки	17
1.2. при локалізації пухлинного процесу в вульві та яєчниках	19
2. пацієнтів з злоякісними пухлинами щелепно-лицевої області та шиї	22
2.1. при локалізації пухлинного процесу в верхньощелепній пазусі, ротовій порожнині та глотці	24
2.2. при локалізації пухлинного процесу в гортані та гортаноглотці	26
2.3. при локалізації пухлинного процесу в слинних залозах	28
3. пацієнтів з злоякісними пухлинами стравоходу	30
4. пацієнтів з злоякісними пухлинами прямої кишки	33
5. пацієнтів з злоякісними внутрішньомозговими пухлинами	37
6. пацієнтів з злоякісними пухлинами молочної залози	43
Висновки	47
Перелік рекомендованої літератури	49

ВСТУП

Представлені методичні рекомендації базуються на результатах наукових досліджень, проведених на 807 пацієнтах на базах Донецького обласного протипухлинного центру, Харківського обласного клінічного онкологічного центру та Черкаського обласного онкологічного диспансеру.

Новизна розробленого способу лікування онкохворих полягає в одночасному використанні поліхіміотерапії, дезинтоксикаційної та променевої терапії; такий підхід принципово відрізняється від проведення курсів хіміотерапії перед опроміненням та проведення променевої терапії в умовах радиомодифікації; дозволяє скоротити кількість днів перебування пацієнтів в відділеннях онкодиспансерів та значно підвищити ефективність лікування з 56,8% на 82,7%.

Використання розробленого нами способу лікування хворих з злоякісними пухлинами щелепно-лицевої області, шиї, стравоходу, прямої кишки, жіночої статеві системи та молочної залози буде сприяти суттєвому підвищенню якості лікування та життя пацієнтів.

Методичні рекомендації підготовлені в Україні вперше.

Призначені для лікарів-онкологів всіх спеціальностей, променевих терапевтів, хіміотерапевтів, а також для головних лікарів онкологічних установ і провізорів аптечній мережі.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

Дослідження в галузі експериментальної онкофармакології в даний час направлені на отримання поліпшених варіантів відомих протипухлинних препаратів, а також на пошуки нових поєднань лікарських засобів з іншими механізмами дії: модифікаторів біологічних реакцій, індукторів диференціювання, дефекторів молекулярних порушень, таргетних препаратів, засобів, що підсилюють радіочутливість протипухлинних препаратів, а також поєднання лікарської терапії з радіаційним впливом - радіомодифікації (сенсibilізація і протекція).

Також за останні роки неухильно підвищилася ефективність променевої терапії, що є результатом використання сучасних досягнень ядерної фізики, клінічної дозиметрії та радіобіології.

На цьому шляху основні напрямки пошуку в променевій терапії вбачаються в підвищенні протипухлинного ефекту на фоні зниження різних форм променевих ускладнень, що визначає якість життя онкологічних хворих, розробки нових і вдосконалення вже існуючих методів зовнішнього, внутрішнього і поєданого променевого лікування, а також застосування програм радикальної променевої терапії з використанням фізичних і хімічних модифікуючих агентів.

В якості хімічних модифікуючих агентів при променевій терапії привертають увагу в першу чергу протипухлинні препарати. Аналіз сучасних даних літератури демонструє актуальність використання широко відомих протипухлинних препаратів в якості радіомодифікаторів при місцевопоширених раках основної локалізації. Даний метод є одним з найбільш доступних і відтворюваних способів посилення пошкодження пухлини при проведенні променевої терапії.

При виборі цитостатика як радіомодифікатора необхідно враховувати універсальні параметри та процеси, що відбуваються в пухлині до початку і в

процесі променевої терапії. Механізми радіомодифікації цитостатиків досить різноманітні і пов'язані, головним чином, із впливом на чинники, що визначають радіочутливість пухлинних клітин (репарація, реоксигенації та просування клітин по фазам циклу). Враховуючи, що пухлина гетерогенна в своїй природі за цілою низкою показників, у тому числі за фазами клітинного циклу, а важливою умовою ефективності променевої терапії є вплив у фазі мітозу, досить перспективним напрямком є використання в клініці синхронізаторів циклу. В результаті їх дії в фазу мітозу одночасно приходять більше число клітин, і за рахунок цього посилюється шкідлива дія опромінювання.

Теоретико-експериментальні передумови дозволяють віднести до синхронізуючих агентів лікарський препарат цитостатик - Поліплатиллен, що довів свою ефективність і безпеку в клінічних дослідженнях, а також обґрунтованість застосування в поєднанні з променевою терапією.

Природно, що при виборі цитостатика як основного препарату так і як радіомодифікатора враховують особливості фармакокінетики і фармакодинаміки, а також побічні ефекти. Однак коли цитостатик застосовується як радіомодифікуючий агент, вимоги до його безпеки логічно більш жорсткі, ніж тоді, коли цитостатик застосовується в якості основного лікування. При розгляді токсичності Поліплатиллен володіє рядом переваг перед іншими препаратами платини, основними з яких є - низька нефротоксичність та мієлодепресія. З точки зору фармакодинаміки застосовуваний для синхронізації клітинного циклу препарат повинен більш ефективно поглинатися пухлинною тканиною, ніж інтактними клітинами і володіти селективним метаболізмом в пухлинній тканині. Поліплатиллен володіє всіма даними властивостями, а також проявляє імуномодулюючу дію.

У методичних рекомендаціях представлена порівняльна оцінка безпосередніх результатів отриманих при комбінованому лікуванні хворих з одночасним використанням променевої терапії та поліхіміотерапії, а саме в

умовах радіомодифікації препаратом Тегафур і Поліплатиллен. Запропонований спосіб лікування є досить ефективним як з точки зору дії на поширені пухлинні процеси, так і у відношенні мінімізації ризику променевої реакції і ускладнень, а в цілому - забезпечення якості життя хворих.

Комплексні сполуки платини, а саме Поліплатиллен, отримав в даний час досить широке поширення в онкологічній практиці. Доклінічні та клінічні дослідження показали, що Поліплатиллен володіє широкою протипухлинною дією, будучи ефективним при злоякісних пухлинах ШКТ, яєчників, легенів і т.д. Використання Поліплатиллену у складі 2-, 3- або 4-компонентної ХТ значно розширило його можливості. Відомості про високу ефективність препарату у складі лікарської комбінації послужили підставою для його випробування в поєднанні з променевою терапією при пухлинах голови і шиї, прямої кишки, молочної залози, стравоходу, головного мозку і жіночої репродуктивної системи.

Проведене дослідження по оцінці радіомодифікуючої дії на 64 білих лабораторних щурах за результатами активності каталази, альфа-амілази, вмістом МДА в умовах комбінованого впливу Поліплатиллену та іонізуючого випромінювання показало радіосенсибілізуючий ефект препарату.

За результатами, проведених на базі Наукового центру радіаційної медицини АМН України та Інституту онкології АМН України, досліджень на 144 щурах (6 груп по 24 тварин) препарату Поліплатиллен на експериментальній моделі променевої уражені всього організму в цілому дозволяє зробити висновок, що даний препарат має радіосенсибілізуючу дію при введенні в терапевтичній дозі за 4 години до початку опромінення.

Аналіз ще одного відомого нам експериментального дослідження щодо визначення ступеня пошкодження периферичної крові і органів тварин при опроміненні та вплив Поліплатиллену при спільному його застосуванні з опроміненням, проведеного на базі Наукового центру радіаційної медицини АМН України та Інституту онкології АМН України, показує, що препарат

Поліплатиллен застосований у терапевтичній дозі за одну добу до опромінення знижує індекс променевого ураження при зовнішньому опроміненні в 5,5 рази в порівнянні з аналогічним показником у тварин, які отримали тільки опромінення. При внутрішньому опроміненні цей показник зменшився ще більше - в 8 разів, у порівнянні з групою тільки опромінених тварин.

Інше дослідження показує здатність Поліплатиллену вибірково блокувати біологічні процеси, що найбільш інтенсивно протікають у період S-фази клітинного циклу, тобто на стадії синтезу ДНК. Фазоспецифічність препарату є одним з важливих ланок у ланцюзі подій, що обумовлюють його здатність інгібувати ріст злоякісних новоутворень тканин і потенціювати протипухлинну активність хіміопрепаратів, що вражають клітини в інших фазах клітинного циклу. Синхронізація клітин в G1 фазі відрізняє Поліплатиллен від синхронізаторів блокуючих пухлинні клітини у фазі M і не здатних, тому ефективно діяти на ріст солідних пухлин, велику частину яких складають клітини, які знаходяться поза стадії мітозу.

Ще одне цікаве дослідження проведене на базі Інституту нейрохірургії ім.А.П.Ромаданова АМН України, щодо впливу на виживаність культивованих клітин пухлин головного мозку людини, показує ефективну (у 98% зразків інгібує на 70-90%) дію на клітини злоякісних анапластичних астроцитом та гліобластом.

Дані доклінічних та клінічних досліджень показали, що Поліплатиллен проявляє високий рівень протипухлинної активності (пригнічує розвиток перещеплюваних лейкозів і солідних пухлин більш ніж на 80%). Проявляє імуномодулюючу властивість, в 10 разів менш токсичний, ніж цисплатин, і пригнічує ріст пухлинних клітин з набутою стійкістю до інших препаратів платини. Хіміотерапевтичний потенціал Поліплатиллену (в 1,7 рази перевершує цисплатин), а можливість створити тах концентрацію *in vivo* через регіональні шляхи введення дозволили застосовувати його при внутрішньоартеріальному та

внутрішньовенному шляхах введення, пацієнтам з поширеними формами онкозахворювань.

Препарат не зв'язується з білками (альбуміном, трансферином та гамма-глобуліном) крові, як інші відомі препарати платини. 97% препарату виводиться через 150 годин. Алопеція, мієлосупресія, нефротоксичність, гематотоксичність, кардіотоксичність в первинних клінічних випробуваннях при використанні моно- та полі- хіміотерапевтичних режимів лікування не спостерігалися. Динаміка суб'єктивних і об'єктивних показників свідчила про «високу» ефективність та «хорошу» переносимість.

Все перераховане дає підстави застосовувати Поліплатиллен в терапевтичній дозі 200-250 мг/м² і режимі в/в введення у вигляді трьох разових доз з інтервалом не більше двох днів для отримання максимального протипухлинного ефекту. Причому збільшення разових доз до шести можна віднести до несуттєвих відхилень (показник ТРО при цьому зменшується всього на кілька відсотків з 88% до 82%). А збільшення часового інтервалу (більше 3 днів) між введенням разових терапевтичних доз є причиною зниження показника ТРО з 88 до 68%, але збільшується показник УПЖ -33%.

Винятково важлива властивість Поліплатиллену, це здатність запускати проліферацію клітин через 96 годин після введення одноразової терапевтичної дози (за рахунок природної ДНК використаної в препараті у вигляді терапевтичного носія атомів платини), що дозволяє з одної сторони істотно зменшити післяпроменеві реакції та з другої селективно посилити пошкодження пухлинних клітин. Ефект зменшення післяпроменевих реакцій виявляється за рахунок отримання клітинами додаткових азотистих та вуглеводних компонентів для подальших біохімічних процесів. Це відбувається за рахунок посиленого поглинання пухлинними, ніж нормальними клітинами нуклеїнових кислот, що становлять основу ДНК. При потраплянні на мембрану клітини ДНК розщеплюється нуклеазами на мононуклеотиди, які шляхом піноцитозу й проникають всередину клітини. Далі в клітині під дією

нуклеотидаз йде відщеплення фосфата й утворюється нуклеозид, який далі розщеплюється на азотисті основи та вуглеводні компоненти. Ці основи та компоненти використовуються клітиною в подальших біохімічних процесах, наприклад в процесі синхронізації циклу, процесі репарації і т.д. Селективне пошкодження пухлинних клітин проявляється за рахунок токсичності атома платини ковалентно звязаного з атомами N7 аденіна та гуаніна дволанцюгових молекул ДНК, що вивільняється при руйнуванні нуклеозида всередині клітини й клітина гине за механізмом апоптозу та некрозу.

Ще одна властивість, що відрізняє Поліплатиллен від інших препаратів платини - блокування клітин в певній фазі мітотичного циклу (інші препарати платини не є фазоспечіфічними) і забезпечення більшої частини клітин можливості синхронно доходити до фази мітозу, яка є найбільш чутливою до опромінення. Це дозволяє суттєво посилити пошкодження злоякісних новоутворень під час променевої терапії. Крім цього, відомо, що пухлинні клітини у фазі синтезу ДНК, резистентні до опромінення, виявляють підвищену чутливість до молекули поліплатиллен. Виявляється цей ефект за рахунок посиленого поглинання пухлинними, ніж нормальними, клітинами нуклеїнових кислот, що входять до складу ДНК-транспортного носія діючої речовини поліплатиллен.

Аналіз вищенаведених даних показує потенціал препарату Поліплатиллен і його переваги перед іншими препаратами платини використовуваними в якості радіомодифікуючого агенту. Ці дані, а також відомості про високу ефективність у складі полікомпонентних хіміотерапій послужили нам основою для його одночасового застосування з променевою терапією при злоякісних пухлинах жіночої репродуктивної системи, голови та шиї, прямої кишки, молочної залози, стравоходу, головного мозку.

Методика проведення розробленого способу лікування

Більшість схем дистанційної променевої терапії використаних в розробленому способі лікування мають тривалість 6 тижнів з режимом опромінення з понеділка по п'ятницю в РОД 2Гр до СОД 64-70Гр за розщепленим курсом з інтервалом 3 тижні.

Поліплатиллен, враховуючи дані фармакокінетики доцільно вводити 1 раз на тиждень одночасно з проведенням ПТ. Одноразова терапевтична доза 200мг/м² (що в середньому для дорослого вагою 70кг становить вміст 1 флакону). Курсова доза 750-1500мг/м². Вводиться внутрішньовенно, краплинно, час інфузії становить 3 години. Препарат, що випускається в вигляді концентрату, попередньо розводиться 0,9% розчином NaCl у співвідношенні 1:1. Пре- чи постмедикація - 8мг розчину Дексаметазону і 8мг розчину Ондансетрону.

Тегафур використовували перорально, щодобово, сумарна терапевтична доза 800мг розподілялася на 2 прийоми (400мг + 400мг) з інтервалом між прийомами 12 годин.

Реосорбілакт використовували в/в щотижня в одноразовій дозі 200-400мл згідно інструкції, на 2-3 день від початку променевої терапії.

Наглядно методику зображено в таблиці 1.

Таблиця 1

Методика способу лікування онкохворих з одночасним використанням полі хіміотерапії, дезінтоксикаційної та променевої терапії

I етап				інтервал 3-4 тижні	II етап	
1-й тиждень	2-й тиждень	3-й тиждень	4-й тиждень		1-й тиждень	2-й тиждень
тегафур					тегафур	
щодобово перорально					щодобово перорально	
поліплатиллен					поліплатиллен	
в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня в 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²		в/в щотижня в 200мг/м ²	в/в щотижня в 200мг/м ²
реосорбілакт					реосорбілакт	
в/в щотижня на 2-3день опромінення					в/в щотижня на 2-3день опромінення	
променева терапія					променева терапія	
РОД 2Гр 5 разів на тиждень	РОД 2Гр 5 разів на тиждень	РОД 2Гр 5 разів на тиждень	РОД 2Гр 5 разів на тиждень		РОД 2Гр 5 разів на тиждень	РОД 2Гр 5 разів на тиждень
до СОД 40-45 Гр					до сумарної СОД 64-70Гр	

Безпосередні клінічні результати та особливості використання розробленого способу лікування:

Клінічні результати ґрунтуються на даних проведеного відкритого рандомізованого багатоцентрового дослідження. У дослідженні взяли участь 807 пацієнтів.

У досліджувану основну групу включено 406 пацієнтів, яким проводили одночасово ПТ з ХТ препаратами Поліплатиллен і Тегафур та дезинтоксикаційну терапію препаратом Реосорбілакт. ПТ проводилася згідно Стандартів лікування онкологічних хворих (накази Міністерства охорони здоров'я України № 544 від 17.09.07, № 645 від 30.07.10, № 247 від 29.04.11)

У контрольній групі - 401 пацієнт, яким проводили одночасово ПТ з ХТ препаратом Тегафур та дезинтоксикаційну терапію препаратом Реосорбілакт. ПТ проводилася згідно Стандартів лікування онкологічних хворих (накази Міністерства охорони здоров'я України № 544 від 17.09.07, № 645 від 30.07.10, № 247 від 29.04.11)

За локалізацією пухлинного процесу пацієнти основної групи розподілилися наступним чином: Пухлини щелепно-лицевої ділянки та шиї - 158 хворих, стадія III - IV с Mts в ЛВ шиї з однієї або двох сторін; Пухлини статевої системи жінки: 116 пацієнтів, зі стадією захворювання I Б – III С; Пухлини прямої кишки 69 пацієнтів II - III Б стадії; Пухлини молочної залози: 41 пацієнт зі стадією захворювання II Б – III Б с Mts в ЛВ в результаті прогресування захворювання на фоні проведеної хіміотерапії; Пухлини стравоходу 18 пацієнтів III – IV стадії; Пухлини головного мозку (анапластична астроцитома, анапластична (злоякісна) менінгіома): 4 пацієнта.

За локалізацією пухлинного процесу пацієнти контрольної групи розподілилися: Пухлини щелепно-лицевої ділянки та шиї - 148 хворих, стадія III - IV с Mts в ЛВ шиї з однієї або двох сторін; Пухлини статевої системи жінки: 120 пацієнтів, зі стадією захворювання I Б - III С; пухлини прямої кишки 65 пацієнтів II – III Б стадії; Пухлини молочної залози: 50 пацієнтів зі стадією

захворювання II Б – III Б с Mts в ЛВ в результаті прогресування захворювання на фоні проведеної хіміотерапії; Пухлини стравоходу 16 пацієнтів III-IV стадії; Пухлини головного мозку (анапластическая астроцитома, анапластическая (злоякісна) менінгіома): 2 пацієнта.

Хворі основної та клінічної групи мали гістологічно підтверджений діагноз. Статистично достовірних відмінностей за стадіями пухлинного процесу, гістологічно підтвердженим діагнозом і віком немає. Усі хворі мали загальний стан за шкалою ECOG не більше 2. Протипухлинна ефективність запропонованої схеми оцінювалась згідно шкали RECIST. Токсичність оцінювалась за шкалою CTC (Common Toxicity Criteria) версія 3.

Всім хворим, включеним в дане дослідження, ПТ проводилася на гамма-терапевтичних апаратах TERAGAM, АГАТ-С, АГАТ-ВУ з джерелом випромінювання Co^{60} з використанням стандартних аплікаторів різних модифікацій (діаметр і форма).

1. БЕЗПОСЕРЕДНІ КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ У ХВОРИХ З ПУХЛИНАМИ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ

ПТ в якості самостійного методу або як компонент комбінованого лікування використовується більш ніж у 90% хворих на рак тіла і шийки матки. Якщо поєднана променева терапія (ППТ) при клінічно локалізованих процесах (I-IIa стадії) поряд з комбінованим лікуванням є методом вибору, то для більшості хворих з місцево-поширеними формами захворювання (IIb-III стадії) ППТ - не тільки основний, але і єдиний можливий метод лікування.

Рак вульви належить до числа пухлин, що володіють своєрідним клінічним перебігом, схильністю до місцевого рецидиву і лимфогенному метастазування. За останні роки відзначено зростання захворюваності на рак вульви, який займає 4 місце серед усіх злоякісних пухлин геніталій у жінок. Вік хворих на рак вульви до моменту виявлення захворювання - найбільший у порівнянні з іншими злоякісними пухлинами репродуктивної системи, від 60 до 70 років. Та й локалізація пухлини вульви грає не останню роль у визначенні тактики лікування. Безпосередня близькість із суміжними анатомічними структурами - уретра, піхва, анус або переходом на них різко знижує роль хірургічного втручання. Відповідно зумовлює підвищення ролі ПТ.

Планування лікування онкогінекологічних хворих базується на принципах стандартизації та максимальної індивідуалізації, які ґрунтуються на прагненні підібрати оптимальні стандартні методики для кожної конкретної клінічної ситуації.

1.1. При локалізації пухлинного процесу у шийці і тілі матки:

Сучасні принципи ПТ передбачають необхідність поєднаного впливу внутрішньопорожнинного та дистанційного компонентів. Методики дистанційної променевої терапії (ДПТ) раку тіла і шийки матки припускають на I етапі опромінення первинного вогнища і зон регіонарного метастазування, а на II етапі - латеральних відділів параметральну клітковину і лімфатичних вузлів.

ДПТ застосовувана на I етапі, сприяє зменшенню запального компонента, що майже завжди супроводжує злоякісний процес. В пухлині наступають дистрофічні зміни за рахунок чого, зменшується її об'єм. Це створює сприятливі умови для подальшої внутрішньопорожнинної гамма-терапії.

Для проведення внутрішньопорожнинної променевої терапії, на II етапі, хворій в матку і піхву вводять необхідні аплікатори, які складаються з центральної трубки (тандему) і бічних овоїдів. Найчастіше використовується аплікатор Флетчера-Сьюта, виконаний з нержавіючої сталі з порожнистими ручками, що дозволяє джерело випромінювання вводити всередину.

При неможливості провести внутрішню ПТ, проводимо тільки ДПТ при РОД 2Гр 5 разів на тиждень до СОД 30Гр і робимо перерву на 3 тижні. За цей час пухлина трохи резорбується і ми зможемо отримати доступ і провести ППТ з урахуванням доз, отриманих на першому етапі (30Гр).

Наглядно методику зображено в таблиці 2.

Таблиця 2

Методика способу лікування онкохворих з одночасним використанням полі хіміотерапії, дезинтоксикаційної та променевої терапії при локалізації пухлинного процесу у шийці і тілі матки

1-й тиждень	2-й тиждень	3-й тиждень	4-й тиждень	5-й тиждень
тегафур				
щодобово перорально	щодобово перорально	щодобово перорально	щодобово перорально	щодобово перорально
реосорбілакт				
в/в щотижня на 2-3день опромінення	в/в щотижня на 2-3день опромінення	в/в щотижня на 2-3день опромінення	в/в щотижня на 2-3день опромінення	в/в щотижня на 2-3день опромінення
поліплатиллен				
в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²
променева терапія				
I етап: ДПТ з 2-х зустрічних полів (розмір полів 18x16см) на точку АВ 1 раз в день 5 разів в тиждень РОД 2Гр до СОД 14-16Гр				
II етап: ДПТ з 9-10 дня з використанням фігурних полів з нахиленою орієнтацією їх до середньої лінії тіла (розмір полів 6x16; 6x20) 1 раз в день 3 рази в неділю РОД 2Гр до сумарної СОД 40Гр.				
Внутрішньопорожнинне опромінення підключаємо з 11-го дня на точку А 1 раз в день 2 рази в тиждень (чередуючи з ДПТ) РОД 5Гр до СОД 50Гр				

1.2. При локалізації пухлинного процесу в вульві і яєчниках:

У променевої терапії раку вульви принципово важливим є необхідність створення оптимального дозного розподілу в осередку ураження, тобто сувора індивідуалізація планування, що обумовлено анатомічними особливостями органу і різною локалізацією пухлинного процесу. Розміри полів опроміненнь при ДПТ первинного вогнища, з урахуванням обсягу пухлини і використовуваного джерела опромінення, складають від 4-8x5-8см. При опроміненні зон регіонарного метастазування розміри полів опромінення становлять 8-10x10-12см. При необхідності опромінення клубових лімфатичних колекторів використовуються розміри полів опромінення 4-6x14-16см. Режимом фракціонування при дистанційному опроміненні первинного вогнища є класичне фракціонування РОД 2Гр щоденно 5 фракцій до СОД 40Гр на первинний осередок та СОД 60Гр на зони регіонарного метастазування. З огляду на високу радіочутливість тканин зовнішніх статевих органів і розвитком ранніх променевої реакцій підведення необхідних сумарно поглинених доз досягається шляхом застосування розщеплених курсів опромінення. Інтервал в лікуванні при цьому не повинен перевищувати 3 тижні. Враховуючи характер метастазування пухлин яєчників з великим ураженням усіх відділів черевної порожнини, перевагу в останні роки віддається повному опроміненню живота двома протилежними передньо-задніми полями з верхньою межею по куполу діафрагми і нижній - на рівні «запирательных» отворів клубових кісток. Разова доза становить 2Гр, сумарна 30Гр з екрануванням або без екранування (після отримання дози 20Гр) печінки і нирок. Дана методика може включати повне опромінення малого тазу до 45-50Гр.

В той же час, екранування печінки, нирок і др.важних органів з низькою толерантністю тканин створює «притулок» для пухлинних клітин в цих областях і не дозволяє досягти бажаного ефекту лікування.

При поганій переносимості опромінюється тільки нижня половина черевної порожнини або нижня половина в поєднанні з зоною парааортальних ЛВ полем шириною 8см, від рівня пупка до клиноподібного відростку; можна здійснювати послідовне опромінення - спочатку нижніх (3 тижні), а потім верхніх відділів живота.

Наглядно методику зображено в таблиці 3.

Таблиця 3

Методика способу лікування онкохворих з одночасним використанням полі хіміотерапії, дезинтоксикаційної та променевої терапії при локалізації пухлинного процесу в вульві і яєчниках

I етап				інтервал 3 тижні	II етап	
1-й тиждень	2-й тиждень	3-й тиждень	4-й тиждень		1-й тиждень	2-й тиждень
тегафур					тегафур	
щодобово перорально					щодобово перорально	
поліплатиллен					поліплатиллен	
в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня в 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²		в/в щотижня в 200мг/м ²	в/в щотижня в 200мг/м ²
реосорбілакт					реосорбілакт	
в/в щотижня на 2-3день опромінення					в/в щотижня на 2-3день опромінення	
променева терапія					променева терапія	
РОД 2Гр 5 разів на тиждень	РОД 2Гр 5 разів на тиждень	РОД 2Гр 5 разів на тиждень	РОД 2Гр 5 разів на тиждень		РОД 2Гр 5 разів на тиждень	РОД 2Гр 5 разів на тиждень
до СОД 40-45Гр				до сумарної СОД 64- 70Гр		

При аналізі результатів дослідження відзначена позитивна динаміка в усіх пацієнтів основної клінічної групи: повна регресія у 18% проти 8% контрольної; часткова регресія пухлини на 60-70% спостерігалася у 58% хворих проти 45% хворих з регресією пухлини не більше 50% в контрольній групі;

стабілізація процесу була зареєстрована у 24% проти 42% контрольної клінічної групи. Прогресування процесу спостерігалось тільки у 5% контрольної групи.

Враховуючи позитивну динаміку в основній клінічній групі 31% пацієнток вдалося провести радикальне хірургічне лікування.

2. БЕЗПОСЕРЕДНІ КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ У ХВОРИХ З ПУХЛИНАМИ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЬОВОЇ ОБЛАСТІ

Основними методами лікування злоякісних пухлин даної локалізації є хірургічний або променевий, або їх комбінація. Коли використовуються два цих методу, один з них повинен обов'язково здійснюватися в так званому радикальному варіанті. Зокрема, передопераційна променева терапія здатна допомогти видаленню великих пухлинних мас, але це не означає, що обсяг подальшого хірургічного втручання може бути зменшений. Порівняльний аналіз результатів хірургічного і комбінованого (операція + опромінення) показав, що променева терапія зменшує число смертей, безпосередньо пов'язаних з прогресуванням пухлинного процесу.

Згідно з Радіобіологічним даними стандартний / класичний режим з СОД 65-70Гр (РОД 2Гр 1 раз на день, 5 разів на тиждень) здатний забезпечити локальний контроль шийних лімфатичних вузлів розміром 1-3см - 90%, шийних лімфатичних вузлів збільшених в межах 3-5см - 70%. Необхідно пам'ятати і про те, що у частини хворих ЛВ, що вважаються нерезектабельних, після променевого лікування можна видалити. Гістологічна розмаїтність, анатомічне розташування і чутливість до *min* і *max* толерантних доз для органів і тканин, що потрапляють в зону опромінення, викликає необхідність використовувати досить високі променеві навантаження і опромінювати досить великі обсяги тканин, що обумовлює реальну небезпеку виникнення променевих ушкоджень (збільшенням частоти і тяжкості). У зв'язку з цим дуже важливо підібрати безпечну дозу за фракцією і інтервал між фракціями.

Не дивно, що саме на хворих з плоскоклітинним раком голови і шиї розроблено найбільшу кількість робіт з нестандартними режимами опромінення. В цілому результати мета-аналізу по застосуванню гіперфракціонування дозволяють припустити, що це може сприяти поліпшенню місцево-регіонарного контролю, а також виживання хворих. У всіх

дослідженнях з прискореного фракціонування повідомлялося про значно більшу частоту важких гострих радіаційних пошкоджень, ніж при стандартному режимі. Ризик розвитку пізніх променевих ушкоджень також вище при прискореному фракціонуванні ніж при стандартному.

У зв'язку з тим, що надії клініцистів на поліпшення віддалених результатів лікування злоякісних пухлин голови та шиї за допомогою різних методів нестандартного підведення дози опромінення виправдалися далеко не повністю, в протоколи лікування таких хворих почали включати ХТ. Згідно з рандомізованим дослідженням, у пацієнтів з неоперабельними пухлинами голови і шиї поєднання ПТ з препаратами платини і фторурацилу достовірно покращує 3-річну виживаність з 10% до 24% . Обґрунтуванням для комбінації препарату платини і фторпіримідинів є дані DM Brizel про їх синергетичну взаємодію.

Зрозуміло, що в III-IV стадіях захворювання використовується тільки ХПТ. Переваги такого підходу чітко доведені в рандомізованому дослідженні (150 осіб) Intergroup Study 0099.

Щоб не накладалися на досить високі постпроменеві навантаження постхіміотерапевтичні побічні ефекти, нами прийнято рішення використовувати в ролі радіомодифікатора, препарат платини Поліплатиллен що не проявляє гематоксичності, нефротоксичності і не уражує гемопоетичні стовбурові клітини кісткового мозку. За даними Воробьова О.М. в схемах ПХТ де препарат платини був замінений на полиплатиллен токсичність схеми знизилась на 30%.

2.1. При локалізації пухлинного процесу в верхньощелепній пазусі, ротовій порожнині та глотці:

При плануванні ПТ в якості самостійного методу лікування в кожному конкретному випадку визначають характер курсу: радикальний або паліативний. Переважній більшості хворих, з запланованим спочатку паліативним курсом, при сприятливій об'єктивній відповіді пухлини та хорошій переносимості заплановану тактику змінюють і проводять радикальний курс.

Радикальне опромінення проводять з двох зустрічних полів, розташованими по обидві сторони обличчя, з включенням клінічно визначеної пухлини. Межі та розміри полів опромінення підбирають індивідуально залежно від локалізації, ступеня поширеності пухлини і регіонарних метастазів. Розщеплений курс ПТ складається з II етапів, які проводять з інтервалом 3-4 тижні. Під час інтервалу вщухають місцеві променеві реакції на слизовій оболонці. Реакція слизових оболонок починається з гіперемії та набрякlostі. Посилюються із збільшенням дози, звичайно клінічно виявляється через 2-3 тижні від початку опромінення. Слизова оболонка втрачає блиск, здається помутнівшою та ущільненою. Потім відбувається десквамація епітелію і з'являється одиночні ерозії вкриті некротичним нальотом-плівкою. Далі з'являються острівці плівчатого радіоепітеліта (мукозиту), острівці зливаються і на яскраво-червоному тлі визначається ерозована поверхня, покрита білим фібринозним нальотом. По закінченню опромінення на протязі 10-15дней відбувається епітелізація ерозій. Саме це й стало передумовою до вибору ПТ за розщепленим курсом з інтервалом 3-4 тижні.

Значна болючість променевих реакції слизових оболонок і стійкість порушених функцій мови, ковтання, жування, що супроводжуються тривалою і, нерідко, стійкою втратою працездатності, ставлять проблему якості життя хворих в ряд найважливіших медико-соціальних проблем. Тому важливо

вибрати хіміотерапевтичні препарати що не збільшують кількість ранніх променеви реакцій і пізніх променеви уражень.

Два великих рандомізованих дослідження після підведення підсумків, запропонували використовувати препарати платини в поєднанні з ПТ в якості стандарту терапії. Але, підвищення ефективності лікування не змогло не позначитися на побічних ефектах, і насамперед на гематологічних. У 57,2% пацієнтів зростання токсичних реакцій викликає тривалі перерви в лікуванні і приводив до зниження протипухлинного ефекту самої ПТ.

У розробленому авторами способі лікування при використанні препарату платини Поліплатиллен окрім підвищення об'єктивної клінічної відповіді до 84%, прояви епітелітів III ступеня не спостерігалось, а I-II ступеню - були зафіксовані у 15,1% хворих. Оскільки поліплатиллен не проявляє гематоксичності то зафіксована незначна (I-II ступеню) токсичність у вигляді анемії, лейкопенії, на думку авторів, більше пов'язана з самою ПТ. Таблиця 4

Методика способу лікування онкохворих з одночасним використанням ПХТ, дезинтоксикаційної та ПТ при локалізації пухлинного процесу в верхньощелепній пазусі, ротовій порожнині та глотці

I етап				інтервал 3 тижні	II етап	
1-й тиждень	2-й тиждень	3-й тиждень	4-й тиждень		1-й тиждень	2-й тиждень
тегафур					тегафур	
щодобово перорально					щодобово перорально	
поліплатиллен					поліплатиллен	
в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня в 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²		в/в щотижня в 200мг/м ²	в/в щотижня в 200мг/м ²
реосорбілакт					реосорбілакт	
в/в щотижня на 2-3день опромінення					в/в щотижня на 2-3день опром.	
променева терапія					променева терапія	
на первинний осередок + ЛВ 2Гр до СОД 40Гр 1 раз в день 5 разів на тиждень					на первинний осередок 2Гр до СОД 60Гр 1 раз в день 5 разів на тиждень	

2.2. При локалізації пухлинного процесу – гортані та гортаноглотці:

Злоякісні новоутворення гортані і гортаноглотки представляють одну з актуальних та соціально значущих проблем у сучасній онкології і в статистичних даних є найбільш частими локалізаціями серед органів голови та шиї. Їх об'єднує анатомічна будова, однакові шляхи регіонарного метастазування, загальні принципи лікування та підходи до реабілітації. Це найбільш важка і несприятлива форма раку, для якої характерні неспецифічність ранніх клінічних проявів, складність анатомо-топографічного будови, висока частота регіонарного метастазування, низька ефективність застосовуваних методів лікування, спотворюючий характер розширено-комбінованих операцій (частина хворих психологічно не готові і нерідко відмовляються).

Незважаючи на те, що зазначені новоутворення можна віднести до пухлин візуальної локалізації, до 75% хворих цієї групи надходять в спеціалізовані диспансери з місцево-поширеним процесом що в свою чергу, призводить до високої смертності (до 40%) вже на першому році з моменту постановки діагнозу. Це обумовлено не тільки рідкістю виявлення хвороби на ранніх стадіях, а й недостатнім використанням найбільш ефективних комбінованих і комплексних методів лікування.

Перспективним підходом до підвищення ефективності лікування хворих є поєднанні ХТ з ПТ. Особлива роль ХТ у даному сполученні полягає в тому, що, крім протипухлинної дії, препарати проявляють радіосенсибілізуючий ефект, збільшують частоту локального контролю та знижують вірогідність розвитку віддалених метастазів.

Схематично методику лікування зображено в таблиці 5

Таблиця 5

Методика способу лікування онкохворих з одночасним використанням полі хіміотерапії, дезінтоксикаційної та променевої терапії при локалізації пухлинного процесу в гортані та гортаноглотці

I етап				інтервал 3 тижні	II етап		
1-й тиждень	2-й тиждень	3-й тиждень	4-й тиждень		1-й тиждень	2-й тиждень	3-й тиждень
тегафур					тегафур		
щодобово перорально					щодобово перорально		
поліплатиллен					поліплатиллен		
в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²			в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²
реосорбілакт					реосорбілакт		
в/в щотижня на 2-3день опромінення					в/в щотижня на 2-3день опромінення		
променева терапія					променева терапія		
на первинний осередок + ЛВ 2Гр до СОД 40Гр 1 раз в день 5 разів на тиждень					на первинний осередок 2Гр до СОД 70Гр 1 раз в день 5 разів на тиждень		

2.3. При локалізації пухлинного процесу в слинних залозах:

Пухлини СЗ займають 1-5% в статистиці онкологічної захворюваності. Протягом багатьох років ці цифри досить стабільні і не мають тенденції до зниження. 88% пухлин локалізуються у великих СЗ. Стандартним підходом лікування місцевопоширених неоперабельних пухлин або первинно нерезектабельних пухлин є одночасна хіміопроменева терапія з включенням похідних платини.

Для мінімізації ризику відстроченої токсичності (зокрема, на прилеглі неврологічні структури), разова щоденна доза опромінення використовується 2Гр. Стандартним препаратом, застосовуваним для одномоментної ХЛТ, є цисплатин. Оскільки поліплатиллен має на 30% нижчу токсичність спроба заміни цисплатину на препарат полиплатиллен вселяє оптимізм. Дана схема продемонструвала більш високу частоту відповіді (80%) порівняно с групою контролю (60%).

Таблиця 6

Методика способу лікування онкохворих з одночасним використанням ПХТ, дезинтоксикаційної та ПТ при локалізації пухлинного процесу в СЗ

I етап				інтервал 3 тижні	II етап	
1-й тиждень	2-й тиждень	3-й тиждень	4-й тиждень		1-й тиждень	2-й тиждень
тегафур					тегафур	
щодобово перорально					щодобово перорально	
поліплатиллен					поліплатиллен	
в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²		в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²
реосорбілакт					реосорбілакт	
в/в щотижня на 2-3день опромінення					в/в щотижня на 2-3день опромінення	
променева терапія					променева терапія	
на первинний осередок + ЛВ 2Гр до СОД 40Гр 1 раз в день 5 разів на тиждень					на первинний осередок 2Гр до СОД 55-60Гр 1 раз в день 5 разів на тиждень	

При аналізі результатів лікування відзначена позитивна динаміка в усіх пацієнтів основної клінічної групи: повна регресія у 8% проти 1% контрольної; часткова регресія пухлини спостерігалася у 76% хворих проти 50% хворих в контрольній групі; стабілізація процесу була зареєстрована у 16% проти 36% контрольної клінічної групи. Прогресування процесу спостерігалось тільки у 13% контрольної групи.

При цьому ускладнення в основній і контрольній клінічних груп були помірного ступеня вираженості і добре купіювалися призначеними засобами симптоматичної терапії. У нашому дослідженні ми спостерігали в основному ранні променеві ушкодження слизової оболонки порожнини рота і ротоглотки. Променеві реакції з боку слизових оболонок були діагностовані частіше, ніж з боку шкіри. Променеві реакції були помірно вираженими і їх профілактика, і лікування дозволили провести ПТ в запланованому обсязі у всіх хворих.

Таким чином, для більшості солідних місцево поширених пухлин основною стратегією на I етапі є хіміопроменева терапія, яка при високій чутливості для деяких пухлин (рак гортані, гортаноглотки, слизової оболонки ротової порожнини) може бути продовжена як самостійне консервативне органозберігаюче лікування. Також цей варіант лікування може виступати як неoadьювантна терапія з подальшою операцією, що в результаті сприяє продовженню тривалості життя.

4. БЕЗПОСЕРЕДНІ КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ У ХВОРИХ З ПУХЛИНАМИ СТРАВОХОДУ

Рак стравоходу не входить до числа найбільш часто зустрічаючихся злоякісних пухлин, але його лікування є невирішеною проблемою сучасної клінічної онкології. У 70-85% хворих на момент встановлення діагнозу виявляється неоперабельний процес, що обумовлено поширеністю пухлини, наявністю серйозних супутніх захворювань або виснаженням пацієнта, обумовленим розвитком дисфагії. Поліпшення результатів консервативного лікування даного захворювання можливо в ході застосування різних варіантів фракціонування дози, при радіомодифікуючих агентах, а також при використанні поєднання хіміотерапії та опромінення.

ПТ проводилась в класичному режимі по 2Гр 5 разів на тиждень розщепленим курсом до СОД 60 Гр з 2-4 тижневою перервою після досягнення СОД 40Гр. В обсяг опромінення на I етапі включали стравохід і регіонарні ЛВ з оточуючою стравохід клітковиною. При локалізації пухлини в середній третині стравоходу до рівня діафрагми і параезофагіальний лімфатичний колектор. У разі поширення пухлини на нижню третину або при її локалізації в нижній третині в обсяг опромінення включали піддіафрагмальний сегмент стравоходу разом з регіонарними ЛВ. На I етапі опроміненню проводився весь запланований обсяг з використанням трипільної методики опромінення.

У випадку раку нижньої третини стравоходу процедура проводилась з двох зустрічних полів. При поширенні пухлини на піддіафрагмальний сегмент стравоходу і кард опромінення виконувалося з двох протилежних (передне і задне) фігурних полів з включенням в обсяг опромінення розетки кардії, частини малої кривизни і склепіння шлунку з паракардіальніе ЛВ.

На II етапі в обсяг опромінення включали залишкову клінічно визначену пухлину або зону первинного розповсюдження новоутворення в разі його повного регресу.

Таблиця 7

Методика способу лікування онкохворих з одночасним використанням полі хіміотерапії, дезінтоксикаційної та променевої терапії при локалізації пухлинного процесу в стравоході

I етап				інтервал 3-4 тижні	II етап	
1-й тиждень	2-й тиждень	3-й тиждень	4-й тиждень		1-й тиждень	2-й тиждень
тегафур					тегафур	
щодобово перорально					щодобово перорально	
поліплатиллен					поліплатиллен	
в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²		в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²
реосорбілакт					реосорбілакт	
в/в щотижня на 2-3день опромінення					в/в щотижня на 2-3день опромінення	
променева терапія					променева терапія	
на весь стравохід, середостіння та зону черевного стовбура 2Гр до СОД 40Гр 1 раз в день 5 разів на тиждень					на весь стравохід, середостіння та зону черевного стовбура 2Гр до СОД 60Гр 1 раз в день 5 разів на тиждень	

При аналізі результатів лікування відзначена позитивна динаміка в усіх пацієнтів основної клінічної групи: повна регресія не спостерігалася в жодній із груп; часткова регресія до 80% пухлини спостерігалася у 100% хворих проти 10% хворих в контрольній групі з регресією пухлини до 50%; стабілізація процесу була зареєстрована у 90% хворих контрольної клінічної групи. Прогресування процесу не зареєстровано ні в одній із груп.

За результатами лікування зроблені наступні висновки: у хворих, яким проведено лікування розробленим нами способом (в 66% випадків, у порівнянні з 40% випадків в контрольній групі) відзначена позитивна динаміка - суб'єктивне поліпшення загального стану, зменшення больових відчуттів,

загальної слабкості, поліпшення руху їжі по стравоходу, поліпшення апетиту, підвищення працездатності; за даними Ro-скопії ШКТ - зменшення розмірів стенозу і потовщення стінок стравоходу.

5. БЕЗПОСЕРЕДНІ КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ У ХВОРИХ З ПУХЛИНАМИ ПРЯМОЇ КИШКИ

Після технічно можливих операцій спостерігається висока частота регіональних метастазів, а не менше 10-15% випадків, до моменту встановлення діагнозу, визнаються неоперабельними через інфільтрації або проростання пухлини в навколишні органи. Прагнення забезпечити більш оптимістичні результати призвело до усвідомлення необхідності багатокомпонентного лікування раку прямої кишки. Основною метою кооперації є максимально можливе зменшення пухлини і іррадіація віддалених метастазів. Основою більшості використовуваних схем є 5-фторурацил або фторпіримідини 2-3 покоління. В цілому ХПТ місцевопоширеного раку прямої кишки на базі цього класу сполук дає не менше 30% об'єктивних відповідей пухлин. Основною проблемою стали віддалені метастази (36% протягом 5 років) в дослідженні CAO/ARO/AIO-94, що вимагає застосування більш ефективного системного лікування. Найбільш перспективними в плані ефективності і низької перехресної токсичності є препарати платини. Дані препарати надають безпосередню цитотоксичну дію, перериваючи клітинний цикл та інгібуючи реплікацію сублетальних і потенційно летальних післяпроменевих пошкоджень в поєднанні з дією опромінення. Крім того, похідні платини знижують кількість міжклітинного метіоніну, в результаті чого посилюється зв'язування фтордезоксіурідина монофосфатази з тимідилат-синтетазою, тобто потенціюється дія фторпіримідинів.

ПТ проводили в класичному варіанті фракціонування дози по 2 Гр за сеанс щодня до СОД 60Гр за II етапи. При ПТ хворих на рак кишки використовують дистанційне - трипільна, чотирехпольние і ротаційне опромінення або внутрішньопорожнинне опромінення або їх поєднання. Внутрішньопроменеву терапію проводять за принципом afterloading на шлангових апаратах типу АГАТ-А (Co^{60}). Гідність внутрішньопорожнинного опромінення полягає в

локальному впливі на пухлинний осередок, що забезпечує тах щадіння навколишніх нормальних тканин за рахунок різкого зменшення дози на відстані 1-1,5 см від джерела випромінювання.

Уникнути поразення навколишніх нормальних тканин, при підведенні високих доз, дозволяє використання поєднаного променевого методу, який володіє позитивними характеристиками зовнішнього і внутрішньопорожнинного опромінення. Технічними обмеженнями застосування внутрішньопорожнинного опромінення (як компонент поєднаної променевої терапії і як самостійний метод) є глибина пухлинної інфільтрації стінки кишки більше 3 см, розташування верхнього полюса пухлини більш ніж на 11 см вище задньопроходного отвору і звуження просвіту кишки пухлиною більш ніж на 1-1,5 см, а так само психологічний настрій хворого.

Найбільш часто застосовують дистанційну променеву терапію, що дозволяє одночасно впливати на пухлину і регіонарні зони.

В опромінюваний обсяг включають всю пряму кишку і клітковину малого тазу - параректальную і лімфатичні шляхи до рівня відходження верхньої прямокишкової артерії від нижньої брижової. Верхня і нижня межі полів опромінення повинні відставати від меж пухлини не менш ніж на 4-5 см, причому верхня межа розташовується, як правило, на рівні мису. При залученні в процес нижньоампулярного відділу прямої кишки в об'єм опромінення обов'язково включають промежину. При локалізації пухлини в верхньоампулярному і ректосигмоїдному відділах з обсягу опромінення можна виключити задній канал, але при цьому необхідно провести опромінення загальних клубових і поперекових лімфатичних вузлів до рівня LIV.

При всіх варіантах опромінення 80% ізодози повинно збігатися з внутрішніми стінками малого тазу. Ця умова дотримується при використанні методики секторного маятникового качання з боку крижів: кут гойдання 240, глибина 7-10 см. РІО 75 см, розміри полів на осі обертання від 6-8 см по ширині до 12-17 см по висоті. Можливо, застосування чотирьохпільного статичного

опромінення з кутами нахилу до сагітальної осі спереду 30 і ззаду 40 при ширині полів 8-10см. Перевага цього методу полягає в тому, що одночасно можна опромінювати лімфатичні вузли пахових зон. Можливо, використання протилежних полів, але в цьому випадку бажано застосовувати гальмівне випромінювання, що створює, на відміну від гамма-випромінювання більш сприятливе дозне розподілення. При пухлинах н/ампулярного і анального відділів оптимального дозного розподілу можна досягти за рахунок приєднання додаткового проміжного поля. Внесок його дози вибирають з урахуванням значення ізодози, що проходить по нижньому краю основного поля.

Таблиця 8

Методика способу лікування онкохворих з одночасним використанням полі хіміотерапії, дезінтоксикаційної та променевої терапії при локалізації пухлинного процесу в прямій кишці

І етап				інтервал 3 тижні	ІІ етап	
1-й тиждень	2-й тиждень	3-й тиждень	4-й тиждень		1-й тиждень	2-й тиждень
тегафур					тегафур	
щодобово перорально					щодобово перорально	
поліплатиллен					поліплатиллен	
в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²		в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²
реосорбілакт					реосорбілакт	
в/в щотижня на 2-3день опромінення					в/в щотижня на 2-3день опромінення	
променева терапія					променева терапія	
2Гр до СОД 40Гр 1 раз в день 5 разів на тиждень					2Гр до СОД 60Гр 1 раз в день 5 разів на тиждень	

При аналізі результатів лікування відзначена позитивна динаміка в усіх пацієнтів основної клінічної групи: повна регресія склала 17% проти 5%

контрольної групи; часткова регресія спостерігалася у 75% хворих проти 80% хворих в контрольній групі; стабілізація процесу була відзначена у 8% хворих проти 15 % контрольної групи. Прогресування процесу не зареєстровано ні в однієї з клінічних груп.

За результатами проведеного лікування нами зроблено наступні висновки: у хворих, яким проведений розроблений нами спосіб лікування - відзначена позитивна динаміка - суб'єктивне поліпшення загального стану у 70% випадків, зменшення больових відчуттів, загальної слабкості, зменшення кількості виділень крові і слизу з прямої кишки, поліпшення апетиту, підвищення працездатності; за даними RRS - зменшення розмірів, кровоточивості пухлини, при пальцевому дослідженні - поява рухливості пухлини.

У пацієнтів основної клінічної групи з локалізацією процесу в області нижньоампулярного і анального відділу прямої кишки, після проведення курсу розробленого нами способу лікування відзначена практично 100% регресія пухлини, що дозволило відстрочити проведення хірургічного лікування.

6. БЕЗПОСЕРЕДНІ КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ У ХВОРИХ З ЗЛОЯКІСНИМИ ВНУТРІШНЬОМОЗГОВИМИ ПУХЛИНАМИ

Загально визнаною тактикою лікування, яка базується на біологічних особливостях (пухлини головного мозку розвиваються в умовах відносно ізолюваності, обумовленої підвищеним структурно-функціональним захистом ЦНС, яка формується гематоенцефалічним бар'єром, мозковими оболонками і кістковими структурами) даних пухлин та клінічному досвіді, є таке радикальне хірургічне втручання з післяопераційною хіміо- та/або променевою терапією. У нашому випадку ми використовували післяопераційну ПТ з радіомодифікацією у хворих, які перенесли операцію з субтотальним і парціальним видаленням анапластичних менінгіом і астроцитом.

Схематично методику зображено в таблицях 9-11.

Таблиця 9

Методика способу лікування онкохворих з одночасним використанням полі хіміотерапії, дезінтоксикаційної та променевої терапії при анапластичній астроцитомі I-II ступеню злоякості

I етап				інтервал 3 тижні	II етап	
1-й тиждень	2-й тиждень	3-й тиждень	4-й тиждень		1-й тиждень	2-й тиждень
тегафур					тегафур	
щодобово перорально					щодобово перорально	
поліплатиллен					поліплатиллен	
в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²		в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²
реосорбілакт					реосорбілакт	
в/в щотижня на 2-3день опромінення					в/в щотижня на 2-3день опромінення	
променева терапія					променева терапія	
ДПТ з 2-х зустрічних полів на обл. великих півкуль головного мозку РОД 2Гр до СОД 38-42Гр 1 раз в день 5 разів на тиждень					ДПТ багатопільна на залишкову пухлину РОД 2Гр до сумарної СОД 56-60Гр 1 раз в день 5 разів на тиждень	

Таблиця 10

Методика способу лікування онкохворих з одночасним використанням полі хіміотерапії, дезінтоксикаційної та променевої терапії при анапластичній астроцитромі III-IV ступеню зло якості

I етап				інтервал 3 тижні	II етап	
1-й тиждень	2-й тиждень	3-й тиждень	4-й тиждень		1-й тиждень	2-й тиждень
тегафур					тегафур	
щодобово перорально					щодобово перорально	
поліплатиллен					поліплатиллен	
в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²		в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²
реосорбілакт					реосорбілакт	
в/в щотижня на 2-3 день опромінення					в/в щотижня на 2-3 день опромінення	
променева терапія					променева терапія	
ДПТ з 2-х зустрічних полів на всю ЦНС РОД 2гр до СОД 36-40Гр 1 раз в день 5 разів на тиждень					ДПТ (локальними полями) на задньочерепну ямку + спинний мозок РІД 2гр до сумарної СОД 50- 56Гр 1 раз в день 5 разів на тиждень	

Таблиця 11

Методика способу лікування онкохворих з одночасним використанням полі хіміотерапії, дезинтоксикаційної та променевої терапії при анапластичній астроцитромі III-IV ступеню зло якості

I етап				інтервал 3 тижні	II етап	
1-й тиждень	2-й тиждень	3-й тиждень	4-й тиждень		1-й тиждень	2-й тиждень
тегафур					тегафур	
щодобово перорально					щодобово перорально	
поліплатиллен					поліплатиллен	
в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²		в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²
реосорбілакт					реосорбілакт	
в/в щотижня на 2-3 день опромінення					в/в щотижня на 2-3 день опромінення	
променева терапія					променева терапія	
ДПТ з 2-х зустрічних полів на обл. великих півкуль головного мозку РОД 2Гр до СОД 36-40Гр 1 раз в день 5 разів на тиждень					ДПТ багатопільна на залишкову пухлину РОД 2Гр до сумарної СОД 54-60Гр 1 раз в день 5 разів на тиждень	

Більшість променевих терапевтів при лікуванні пухлин схильних до розповсюдження по субарахноїдальному простору схилиються до використання методики краніоспінального опромінення.

ПТ починають з опромінення практично всього головного мозку з 2-х бокових полів до СОД 60Гр. Потім опромінюють локальними полями тільки первинний осередок (задньочерепну ямку). Також променевому опроміненню повинен підлягати весь спинний мозок від III шийного до II сакрального хребця при суворому дотриманні меж полів опромінення. Відстань між краями

спінальних полів розташовується в межах 0,5 до 2,5 см в залежності від глибини розташування спинного мозку, що визначається за даними прямої і бокової рентгенографії. Положення пацієнта під час проведення процедури - лежачи на спині з обов'язковою додатковою фіксацією голови спеціальними підставками-фіксаторами при опроміненні головного мозку і при опроміненні спинного мозку - лежачи на животі з витягнутим уперед підборіддям. Опромінення проводять з прямого заднього поля після бокової рентгенографії з центрацією на ізоцентр кожного поля опромінення для розрахунку глибини розташування спинного мозку і доз у проміжку між 2-ма полями.

Таблиця 12

Методика способу лікування онкохворих з одночасним використанням полі хіміотерапії, дезінтоксикаційної та променевої терапії при краніоспінальному опроміненні

I етап				інтервал 3 тижні	II етап	
1-й тиждень	2-й тиждень	3-й тиждень	4-й тиждень		1-й тиждень	2-й тиждень
тегафур					тегафур	
щодобово перорально					щодобово перорально	
поліплатиллен					поліплатиллен	
в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²		в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²
реосорбілакт					реосорбілакт	
в/в щотижня на 2-3день опромінення					в/в щотижня на 2-3день опромінення	
променева терапія					променева терапія	
ДПТ з 2-х зустрічних полів на всю ЦНС РОД 2Гр до СОД 36-40Гр 1 раз в день 5 разів на тиждень					ДПТ (локальними полями) на задньочерепну ямку+спиний мозг РОД 2Гр до сумарної СОД 50-56Гр 1 раз в день 5 разів на тиждень	

Важливо, що б нижня частина спінального поля була досить широкою і могла охопити місця виходу корінців крижових нервів. Ширина поля повинна бути достатньою для включення в зону опромінення крижових отворів, але виключати з нього крижово-клубове зчленування.

Представлені схеми ТП в основній клінічній групі хворих використовували спільно з застосуванням Поліплатілена та Тегафур в якості радіомодифікаторів, а в контрольній клінічній групі були використані ці ж схеми променевої терапії тільки без Поліплатілена.

Слід особливо відзначити труднощі інтерпретації одержуваних при традиційній МРТ даних, так як навіть після хіміотерапії в комбінації з променевим лікуванням неможливо диференціювати ознаки пошкодження мозкової тканини від продовженого росту пухлини. Незважаючи на те, що збільшення разової та сумарної доз, а також додаткове введення хіміотерапії підвищує ризик розвитку радіонекрозу головного мозку, виживаність пацієнтів з цим грізним ускладненням може бути вище інших. Тому на наш погляд найбільш важливим прогностичним фактором ефективності лікування буде збільшення середньої тривалості життя. З літературних джерел відомо, що препарати нітрозосечовини в режимі монотерапії збільшують середню тривалість життя з 9,4 до 12 міс в порівнянні тільки з променевою терапією. При цьому у пацієнтів відмічається мієлосупресія і виражена нудота. При високодозній хіміотерапії з використанням етопозиду, карбоплатину, препаратів нітрозосечовини в 54% випадків спостерігалися важкі неврологічні розлади: від легкого оглушення з галюцинаторним маренням до коми. Всі вони виникали гостро, як реакція на введення цитостатиків. При цьому супутня променева терапія не тільки потенціювала лікувальний ефект, але й підсилювала токсичність лікування.

При дослідженні препарату Поліплатілен в схемах хіміопроменевої терапії особливо слід відзначити, що інтенсифікація впливу у даного контингенту пацієнтів не супроводжувалася істотним зростанням числа і

ступеня тяжкості токсичних реакцій і ускладнень. У досліджуваній групі вдалося підвищити безрецидивний період, у порівнянні з контрольною, на 8міс і в одного хворого в досліджуваній групі безрецидивний період склав 14міс.

7. БЕЗПОСЕРЕДНІ КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ПУХЛИНАМИ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Застосування ПТ при даній патології має більш ніж вікову історію, бо з впливу на пухлину саме цієї локалізації, що дуже символічно, і почалося використання іонізуючого випромінювання в лікувальних цілях.

Різні онкологічні центри світу застосовують вельми різноманітні режими фракціонування дози при опроміненні хворих на рак молочної залози і вибір цей найчастіше визначається не тільки традиціями центру. Велику роль у цьому питанні відіграє проблема співвідношення в часі хіміотерапії і променевої терапії. Без сумніву, відтермінування будь-якого з них може бути потенційно небезпечно, тому ідеальним рішенням було б одночасне їх застосування.

Антрацикліни досить давно стали базовими цитостатиками при лікуванні хворих з раком молочної залози. За даними National Comprehensive Cancer Network при лікуванні хворих на рак молочної залози більш широко використовують різні модифікації схем CAF. Крім того одночасне застосування ПТ і ХТ, особливо із застосуванням антрациклінів, може обумовлювати підвищення токсичності лікування, в першу чергу кардіоваскулярної. Токсичність схем також проявляється нудотою, блювотою, діареєю і алопецією II стадії в 40%. Враховуючи досить велике променеве навантаження, а також можливість розвитку ускладнень за даними схемами ХТ, які будуть вимагати переривання курсу опромінення при спільному застосуванні ХТ і ПТ нами зроблена спроба мінімізації поєднаного токсичного впливу допомогою введення низькотоксичного препарату платини - Поліплатиллен.

Значну складність представляє опромінення молочних залоз у зв'язку з рухливістю органу і безліччю конституціональних особливостей. Вельми жорстко регламентується необхідність створення умов для абсолютної відтворюваності протягом всього курсу опромінення. Ретельна індивідуальна

передпроменева і дозиметрична підготовка передбачає врахування цілого ряду показників: локалізація пухлинного вогнища в залозі, розташування лімфатичних колекторів, конституціональні особливості.

Молочна залоза опромінюється з двох зустрічних тангенціальних полів, зони регіонарного метастазування - через фігурне поле (надключичні-пахвові). Положення хворої «лежачи на спині, рука відведена за голову». Сумарна вогнищева доза на основу молочної залози становила 60-65Гр, на зони регіонарного лімфовідтоку – 40Гр. Тангенціальні поля на молочну залозу формуються зсередини і зовні, при цьому внутрішні кути складають 45-60°, зовнішні - 135-120° і сумарно - около 180°. Верхньою межею світлового поля є місце прикріплення II ребра до грудини, нижня межа проходить на 3см нижче субмаммарний складки, внутрішня - на 5см назовні від серединної лінії, зовнішня - по передній пахвовій лінії. В області соска зазор світлового поля становить 2-5мм. Внутрішнє поле опромінення молочної залози розгортається у відповідності з ходом грудної клітки для того, щоб в зону опромінення потрапили парастернальних лімфатичні вузли.

Шляхи регіонарного метастазування опромінюються через прямі фігурні надподключично-пахвові поля, при цьому положення хворий не змінюється. Нижня межа фігурного поля збігається з верхньою межею тангенціальних полів на молочну залозу (місце прикріплення II ребра до грудини), медіальна - середина шиї (внутрішній край прикріплення жувального м'яза), зовнішньої кордоном були контури грудної клітки.

Опромінення зон регіонарного метастазування проводиться із застосуванням формуючих блоків для захисту окремих органів, розташованих в межах геометричного поля, створюючи розподіл дози складної конфігурації, так зване фігурне поле. Зона стикування фігурного поля з тангенціальними полями екранується свинцевим блоком по верхньому краю ключиці.

Розмітка полів здійснюється на тому ж апараті, де згодом буде проводитися опромінення. Розмір полів вибирається індивідуально, відповідно до розмірів

молочної залози. Контурометрія тіла виконується на рівні соска, так як необхідно рівномірне опромінення молочної залози. Топографоанатомічна карта поперечного перерізу тіла хворої складається з урахуванням синтопії органів і анатомічних структур, необхідної для подальшого дозиметричного планування. За точку розрахунку разової дози на основу молочної залози приймається середина відстані між точками входу центральних променів, при цьому доза з кожного тангенціального поля становить 1Гр, сумарно – 2Гр на середину основи молочної залози.

При розрахунку дози на надключичні і пахвові лімфатичні вузли враховують глибину їх залягання, яка становить для підключичних лімфатичних вузлів в середньому 3-5см, надключичних - 2-3см. Для визначення глибини залягання пахвових лімфатичних вузлів вимірюють переднезадній розмір в області аксиллярної ямки і отриману відстань ділять на 2. Розрахунок разової дози (2Гр) проводять на підключичні лімфатичні вузли.

При положенні хворої «лежачи на спині, рука відведена за голову» пахвові, надключичні і підключичні лімфатичні вузли розташовані на одному рівні, що дозволяє провести опромінення через одне фігурне поле. При цьому пахвові лімфатичні вузли не проектується на голівку плечової кістки.

Опромінення парастернальних лімфатичних вузлів здійснюється з одного переднього поля, захоплюючого перші 6 міжребер'я на стороні пухлини: верхня межа на рівні першого міжребер'я, нижня - місце прикріплення VI ребра, медіальна межа - середина грудини, ширина поля 4-5см.

Таблиця 13

Методика способу лікування онкохворих з одночасним використанням полі хіміотерапії, дезинтоксикаційної та променевої терапії при локалізації пухлинного процесу в молочній залозі

I етап				інтервал 3-4 тижні	II етап	
1-й тиждень	2-й тиждень	3-й тиждень	4-й тиждень		1-й тиждень	2-й тиждень
тегафур					тегафур	
щодобово перорально					щодобово перорально	
поліплатиллен					поліплатиллен	
в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²		в/в щотижня 200мг/м ²	в/в щотижня 200мг/м ²
реосорбілакт					реосорбілакт	
в/в щотижня на 2-3день опромінення					в/в щотижня на 2-3день опромінення	
променева терапія					променева терапія	
на молочну залозу, пахвові ЛВ, парастернальна і надключична область РОД 2гр до СОД 40Гр 1 раз в день 5 разів на тиждень					на молочну залозу РОД 2гр до СОД 60-65Гр* 1 раз в день 5 разів на тиждень	

* сумарні осередкової дози на кожен об'єм доводять до 46-50Гр, а потім із зменшенням об'ємів прицільно на пухлину і метастази підводять 10-15Гр

При аналізі ефективності лікування відзначена позитивна динаміка в усіх пацієнтів основної клінічної групи: повна регресія склала 20% проти 12% контрольної групи; часткова регресія спостерігалася у 54% хворих проти 48% хворих в контрольній групі; стабілізація процесу була відзначена у 22% хворих обох груп. Прогресування процесу збільшилося з 4% у основної групи до 18% у хворих контрольної клінічної групи.

ВИСНОВКИ

1. Поєднання поліхіміотерапії з одномоментним використанням променевої терапії – перспективний та клінічно ефективний метод, що дає змогу провести спеціальне лікування в значно коротші терміни тим самим збільшивши тривалість та якість життя пацієнта.
2. Застосування способу розроблених методик сприяє підвищенню суб'єктивної та об'єктивної ефективності лікування з 56,8% на 82,7%.
3. Проведення поліхіміотерапії низько токсичним препаратом платини Поліплатиллен та пероральним фторпіримідином Тегафур дозволяє посилити цитотоксичний вплив на пухлину за рахунок синергізму препаратів з різними механізмами дії та профілем токсичності, тим самим збільшивши ймовірну регресію та стабілізацію пухлин.
4. Додаткове введення в схему лікування препарату Поліплатиллен дозволило збільшити на 25,9% кількість позитивних відповідей первинних пухлин, а саме випадків часткової та повної регресії, порівняно із застосуванням традиційної ХПТ в умовах використання тільки препарату Тегафур.
5. Проведення дезінтоксикаційної терапії препаратом Реосорбілакт щотижня на 2-3 день від початку опромінення дозволяє провести заплановане лікування в повному обсязі та зменшити кількість непрогнозованих індивідуальних реакцій у хворих.
6. Проведення променевої терапії з одночасним використанням поліхіміотерапії дає змогу статистично значимо не збільшувати частоту та тяжкість променевих реакцій, а також токсичних ускладнень від використаних цитотоксичних препаратів, тим самим сприяє підвищенню комплаєнса як до лікаря так і до лікувальної установи.
7. Додаткове введення в схему лікування препарату Поліплатиллен не підсилювало токсичність лікування. Порівняння даних аналізу частоти

негативних явищ III ступеню 5,8% та 4,4% у хворих обох груп вказує на однакову адекватність обох режимів лікування за профілем токсичності.

8. Застосування способу розроблених методик полягає в одночасному використанні променевої терапії, хіміотерапії та дезинтоксикаційної терапії. Променева терапія проводиться в II етапи з інтервалом 3-4 тижні в режимі опромінення 5 разів на тиждень стандартними дозами 2Гр до СОД 30-40Гр та до сумарної СОД 64-60Гр в залежності від локалізації онкопроцесу. Хіміотерапія проводиться препаратом Поліплатинен в/в щотижня в перший день опромінення в одноразовій терапевтичній дозі $200\text{мг}/\text{м}^2$, інфузія проводиться краплинно на протязі 3 годин з попереднім розведенням 1:1 0,9% розчином натрію хлорид; препаратом Тегафур перорально щодобово в сумарній терапевтичній дозі 800мг розподіленої на два прийоми з інтервалом 12годин. Пре- чи постмедикація проводиться 8мг розчину дексаметазону і 8мг розчину одансетрону Дезинтоксикаційна терапія проводиться препаратом Реосорбілакт в/в щотижня в одноразовій дозі 200-400мл на 2-3 день після початку опромінення.

ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Воробьев О.Н. Регионарна внутрішньоартеріальна хіміотерапія в комплексному лікуванні больних злоякісними новоутвореннями ротової частини глотки/Воробьев О.Н., Шмикова О.В., Тимошев Н.П., Воробьев Н.О.// Запорізьський мед.журнал.- 2009.-Том 11.- №3.-С.11-17
2. Глибочко П.В. Онкологія/Глибочко П.В.- М: «Академія», -2008,С.67-85
3. Деревянко Л.П. Оцінка радіомодифікуючої дії поліплатиллена в умовах зовнішнього іонізуючого опромінення/Деревянко Л.П., Атаманюк Н.П., Чаяло П.П., Репецкая А.Г.//Проблеми радіаційної медицини та радіобіології.- 2003.- Вип.9.-С.28-32
4. Патент 14595 Україна, МПК (2006). Застосування поліплатиллену як радіо-сенсibiliзуючого засобу/Деревянко 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 радіо-радіозахисного засобу/Деревянко 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 з 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.