

27. Le Maitre A., Bourhis J., Pignon J. P. // Radiother. Oncol. — 2007. — Vol. 82. — P. S9.
28. Lin A., Jabbari S., Worden F. P. et al. // Int. J. Radiat. Biol. Phys. — 2005. — Vol. 63. — P. 1413—1418.
29. Löser Chr., Aschl G., Hebuterne X. et al. // Clin. Nutr. — 2005. — Vol. 24, N 5. — P. 848—861.
30. Mantovani G., Massa E., Astara G. et al. // Oncol. Rep. — 2003. — Vol. 10. — P. 197—206.
31. Mendenhall W. M., Amdur R. J., Stringer S. P. et al. // J. Clin. Oncol. — 2000. — Vol. 18, N 11. — P. 2219—2225.
32. Mendenhall W. M., Morris C. G., Amdur R. J. et al. // Am. J. Clin. Oncol. — 2006. — Vol. 29, N 1. — P. 32—39.
33. Murphy B. A., Lewin S., Radner S. et al. // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book. — 2006. — P. 340—344.
34. Olmi P., Crispino S., Fallai C. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2003. — Vol. 55, N 1. — P. 78—92.
35. Posner M. R., Hershock D., Le Lann L. et al. // Program and abstracts of the 42nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 2—6, 2006; Atlanta, Georgia. — Spec. session.
36. Salama J. K., Seiwert T. Y., Vokes E. E. // J. Clin. Oncol. — 2007. — Vol. 25. — P. 4118—4126.
37. Semrau R., Mueller R. P., Stuetzer H. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2006. — Vol. 64, N 5. — P. 1308—1316.
38. Skladowski K., Maciejewski B., Golon M. et al. // Radiother. Oncol. — 2000. — Vol. 55. — P. 101—110.
39. Sprinzl G. M., Galvan O., de Vries A. et al. // Eur. J. Cancer. — 2001. — Vol. 37. — P. 2003—2009.
40. Trotti A. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2000. — Vol. 47. — P. 1—12.
41. Trotti A., Bellm L. A., Epstein J. B. et al. // Radiother. Oncol. — 2003. — Vol. 66. — P. 253—262.
42. Trotti A., Bentzen S. M. // J. Clin. Oncol. — 2004. — Vol. 22, N 1. — P. 19—22.
43. Vermorken J. B., Remenar E., van Herpen C. et al. // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357, N 17. — P. 1695—1704.
44. Vokes E., Kies M. S., Haraf D. J. et al. // J. Clin. Oncol. — 2000. — Vol. 18. — P. 1652—1661.

Поступила 23.08.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.31+616.327.31-006.6-085.277.3-059:615.849.11-036.8

М. У. Раджапова, Ю. С. Мардынский, И. А. Гулидов, Д. Ю. Семин, В. С. Медведев, И. Н. Иванова

ПОЗДНИЕ ЛУЧЕВЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ РАЗНОФРАКЦИОННОЙ ХИМИЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

ФГБУ Медицинский радиологический научный центр (дир. — акад. РАМН, проф. А. Ф. Цыб) Минздравсоцразвития России, Обнинск

Изучена переносимость методик химиолучевой терапии с неравномерным подведением дневной дозы и стандартным облучением по токсическому эффекту со стороны нормальных тканей и органов полости рта и ротоглотки — поздним лучевым повреждениям. Клинические наблюдения представлены 221 больным первичным раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Поздние лучевые повреждения нормальных тканей и органов в различные сроки возникли у 31 (14%) из 221 пациента. При этом после лучевой терапии они имели место у 20,2%, после химиолучевой терапии с дроблением дозы 1 Гр + 1,5 Гр и 1 Гр + 2 Гр — у 8,9 и 10,8% больных соответственно ($p > 0,05$). Полученные данные свидетельствуют об удовлетворительной переносимости одновременной разнофракционной химиолучевой терапии по критерию поздней токсичности — лучевым повреждениям нормальных тканей и органов в зоне облучения. При сравнении со стандартным облучением увеличения местной токсичности не отмечается.

Ключевые слова: химиолучевая терапия, поздние лучевые повреждения, разнофракционное облучение, остео- радионекрозы

LATE RADIATION DAMAGES DURING DIFFERENTLY FRACTIONATED CHEMORADIOTHERAPY FOR OROPHARYNGEAL CANCER

M. U. Radzhapova, Yu. S. Mardynsky, I. A. Gulidov, D. Yu. Semin, V. S. Medvedev, I. N. Ivanova

Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

The tolerability of chemoradiotherapy procedures by irregularly adjusting a daily dose and standard radiation was studied by the toxic effect of late radiation damage to the normal tissues and organs of the oral cavity and oropharynx. There were 221 clinical cases of primary cancer of the oral and oropharyngeal mucosa. Late radiation damages to normal tissues and organs occurred in 31 (14%) of the 221 treated patients in different periods. Moreover, they happened in 20.2% of the patients after radiation therapy and in 8.9 and 10.8% after chemoradiotherapy by dividing the dose into 1+1.5 and 1+2 Gy, respectively ($p > 0.05$). The findings suggest that the tolerability of simultaneous differently fractionated chemoradiotherapy is satisfactory according to the late toxicity criteria — radiation damage to normal tissues and organs in the radiation area.

Key words: chemoradiotherapy, late radiation damages, differently fractionated radiation, osteoradionecrosis

Одним из перспективных направлений повышения эффективности лечения рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки считается одновременная химиолу-

чевая терапия. Однако ее использование ограничивается токсичностью, выраженность которой прямо пропорциональна интенсивности лечения.

Наиболее серьезным токсическим осложнением противоопухолевой терапии рака полости рта и ротоглотки является остео- радионекроз нижней челюсти, частота развития которого варьирует от 5 до 15% [1, 5, 6]. Данная патология развивается обычно в первые

Для корреспонденции: *Раджапова Мария Уруновна* — канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния дистанционной лучевой терапии; 249036 Обнинск, ул. Королева, 4; e-mail: mradzh@mrrc.obninsk.ru.

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от метода лечения

Группа	Метод лечения	Вариант подведения дозы, Гр	Число больных
1-я	СЛТ	2	94
2-я	ХЛТ-1	1 + 1,5	90
3-я	ХЛТ-2	1 + 2	37

3 года после лечения, однако опасность ее возникновения существует на протяжении всей жизни пациента [1]. При этом наибольший риск развития остеорадионекроза возникает при хирургическом вмешательстве на нижней челюсти после лечения, а также лучевой терапии при суммарной очаговой дозе (СОД) в ней более 54 Гр [4]. Степень тяжести и выраженные симптомы токсических осложнений значительно снижают качество жизни больных при хорошей эффективности противоопухолевой терапии [2, 3]. Это приводит к ситуации, когда пациент от осложнения лечения страдает больше, чем ранее от опухоли. Поэтому при планировании химиолучевой терапии важным является выбор такого дозиметрического плана и методики фракционирования дозы, использование которых позволит эффективно воздействовать на опухоль и сведет к минимуму риск возникновения поздних лучевых повреждений нормальных тканей и органов.

Целью настоящего исследования являлась сравнительная оценка переносимости методик химиолучевой терапии с неравномерным подведением дневной дозы и стандартным облучением по позднему токсическому эффекту со стороны нормальных тканей и органов полости рта и ротоглотки — лучевым повреждением.

В исследование включили 221 больного первичным раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки, проходивших лечение в период с 1990 по 2006 г. Из них рак ротоглотки диагностирован у 86 (38,9%) больных, полости рта — у 135 (61,1%). Мужчин было 187 (84,6%), женщин — 34 (15,4%), соотношение 5,5:1. Возраст пациентов варьировал от 21 до 81 года; 60,3% составили лица трудоспособного возраста от 40 до 60 лет. Рак дна полости рта составил 23,8%, языка — 26,6%, тонзиллярной области — 17,5% и корня языка — 16,2%. Поражение ретромолярной области, задней и боковой стенок глотки установлено у 5,2 и 5,7% больных соответственно.

Всем больным проводилась гистологическая верификация диагноза Плоскоклеточный ороговевающий рак диагностирован в 65,9% случаев, плоскоклеточный неороговевающий — в 26,2%; умереннодифференцированный плоскоклеточный — в 6,6%; аденокистозный — в 1,3% случаев.

Опухолевый процесс III и IV стадий выявлен у 75,6% больных. Метастазы в регионарных лимфатических узлах обнаружены в 49,3% случаев.

Все больные в зависимости от метода лечения были разделены на 3 группы (табл. 1).

Больным 1-й группы (94) проводили стандартную лучевую терапию (СЛТ) в самостоятельном варианте — разовая очаговая доза (РОД), 2 Гр 5 раз в неделю до СОД 60 Гр. Во 2-й и 3-й группах (127) пациентам проводили одновременную химиолучевую терапию (ХЛТ) с неравномерным подведением ежедневной дозы облучения. При этом во 2-й группе использовали дробление дозы на две фракции 1 + 1,5 Гр, а в 3-й — применили ускоренное фракционирование в режиме 1 Гр + 2 Гр с 4—6-часовым интервалом до СОД 60 Гр.

Распределение больных в зависимости от распространенности опухолевого процесса приведено в табл. 2.

Данные таблицы показывают преобладание запущенных стадий заболевания (III—IV) у всех пациентов, включенных в исследование.

Дистанционная гамма-терапия в статическом режиме проводилась на гамма-терапевтических установках типа «Агат» и «Рокус-АМ». Первичную опухоль с лимфатическими узлами первого регионарного барьера облучали через противоположные боковые поля. Границы и размеры полей облучения подбирали индивидуально в зависимости от локализации и степени распространенности опухоли и регионарных метастазов. Интактные лимфатические узлы облучали до СОД в диапазоне 44—46 Гр, метастатические — 56—60 Гр. Пациентам с неполной регрессией регионарных метастазов выполнялось плановое иссечение лимфатических узлов через 4—5 нед после завершения противоопухолевой терапии.

В схему полихимиотерапии (ПХТ) были включены два препарата — цисплатин и 5-фторурацил. В первый день лечения, до начала лучевой терапии, внутривенно на фоне гипергидратации вводили цисплатин из расчета 100—120 мг на 1 м² площади поверхности тела в течение 30 мин, затем начинали внутривенное введение 5-фторурацила в дозе 3000 мг непрерывно в течение 72 ч при помощи инфузионного шприцевого насоса. Всего одновременно с лучевой терапией проводили два цикла ПХТ с интервалом 21 день.

Поздние лучевые осложнения, возникшие в сроки более 3 мес после завершения лечения, были оценены у 94 пациентов после лучевой терапии в самостоятельном варианте и у 127 больных после разнофракционной химиолучевой терапии (ХЛТ) в соответствии со шкалой RTOG/EORTC.

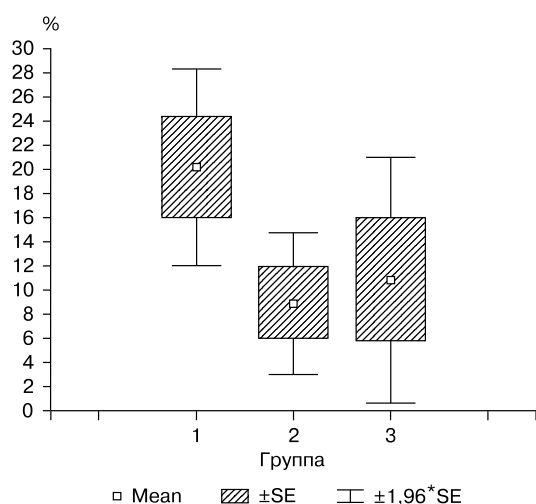
Результаты исследования обрабатывались с применением общепринятых методов вариационной статистики

Таблица 2

Распределение больных в зависимости от распространенности опухолевого процесса

Стадия	Метод лечения						Итого	
	СЛТ		ХЛТ-1		ХЛТ-2			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	3	3,1	1	1,3	—	—	4	1,8
II	20	21,3	21	23,2	9	24,3	50	22,6
III	37	39,4	13	14,4	8	21,6	58	26,2
IV	34	36,2	55	61,1	20	54,1	109	49,4
Всего ...	94	100	90	100	37	100	221	100

Примечание. Здесь и в табл. 3 и 4: ХЛТ-1; ХЛТ-2 — одновременная химиолучевая терапия с дроблением дозы облучения 1 Гр + 1,5 Гр и 1 Гр + 2 Гр соответственно.



Частота поздних лучевых повреждений у больных после стандартного облучения (1-я группа) и ХЛТ с дроблением дозы: 1 Гр + 1,5 Гр (2-я группа) и 1 Гр + 2 Гр (3-я группа).

с использованием стандартных пакетов программ статистического анализа Statistica 6.0.

Поздние лучевые повреждения нормальных тканей и органов полости рта и ротоглотки независимо от метода лечения в различные сроки возникли у 31 (14%) из 221 пациента. При этом в 1-й группе после лучевой терапии они имели место у 19 (20,2%) больных, во 2-й и 3-й группах после ХЛТ с дроблением дозы 1 Гр + 1,5 Гр и 1 Гр + 2 Гр у 8 (8,9%) и у 4 (10,8%) из 37 больных соответственно (см. рисунок). На рисунке показана устойчивая тенденция увеличения частоты поздних лучевых повреждений у больных после стандартного облучения по сравнению с разнофракционной ХЛТ. Структура осложнений и их частота приведены в табл. 3.

Как следует из данных таблицы, наиболее частым повреждением в нашем исследовании был остеорадионекроз нижней челюсти, который возник у 26 (11,8%) из 221 пациента. Лучевая язва и выраженный фиброз языка имели место в 3 (1,4%) и 1 (0,5%) наблюдениях соответственно. Атрофический фарингит III степени развился

у 1 (0,5%) пациента. Следует отметить, что у большинства (21) больных развивался остеорадионекроз III и IV степеней тяжести (80,8%) и в отдельных случаях (5; 19,2%) — II степени тяжести. У всех пациентов с данным осложнением наблюдались выраженные симптомы: болевой синдром, отечность мягких тканей, затруднения речи и приема пищи; у части больных отмечали образование свищей, самопроизвольное отхождение секвестров, тризм. Из 26 случаев остеорадионекроза нижней челюсти у 15 (57,7%) больных развился остеомиелит. Патологические переломы нижней челюсти возникли у 4 (15,4) пациентов. Тризм III степени наблюдался у 4 (15,4%) человек. Обширные хирургические вмешательства с удалением костных и мягких структур с последующей пластикой образовавшегося дефекта были выполнены 9 (34,6%) больным. Остальным пациентам проводили щадящие органосохраняющие операции и интенсивное консервативное лечение как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

Сроки развития поздних лучевых повреждений у больных с различными методами лечения представлены в табл. 4.

Приведенные в таблице данные свидетельствуют о том, что большинство поздних лучевых повреждений нормальных тканей и органов полости рта и ротоглотки независимо от метода лечения развиваются в течение первых четырех лет после противоопухолевой терапии. Частота лучевых повреждений в 1, 2, 3, 4-й годы составила 41,9, 64,5, 77,4, 90,3% соответственно. Только у 3 (9,7%) больных лучевые повреждения возникли спустя 4 года.

Сравнительная оценка поздних токсических осложнений в зависимости от фракционирования дневной дозы облучения показала более быстрое кумулятивное накопление лучевых повреждений после СЛТ и ХЛТ с дроблением дневной дозы 1 Гр + 2 Гр. Так, после стандартного облучения на протяжении 1-го года развивается практически половина (47,4%) всех повреждений, и в течение первых трех лет количество их достигает 84,2%. После ускоренного фракционирования дозы облучения (1 Гр + 2 Гр) токсический эффект в виде 100% накопления лучевых повреждений реализуется в течение первых

Таблица 3

Поздние повреждения нормальных тканей и органов полости рта и ротоглотки после лучевого и химиолучевого лечения

Осложнение	Метод лечения						Итого	
	СЛТ		ХЛТ-1		ХЛТ-2			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Остеонекроз	16	17,0	8	8,9	2	5,4	26	11,8
Лучевая язва	2	2,1	—	—	1	2,7	3	1,4
Атрофический фарингит	1	1,1	—	—	—	—	1	0,5
Фиброз языка	—	—	—	—	1	2,7	1	0,5
Всего ...	19	20,2	8	8,9	4	10,8	31	14

Таблица 4

Кумулятивное накопление поздних лучевых повреждений нормальных тканей и органов полости рта и ротоглотки

Метод лечения	Сроки развития повреждений, годы									
	1		2		3		4		> 4	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
СЛТ	9/19	47,4	15/19	78,9	16/19	84,2	18/19	94,7	19/19	100
ХЛТ-1	1/8	12,5	1/8	12,5	4/8	50,0	6/8	75,0	8/8	100
ХЛТ-2	3/4	75,0	4/4	100	4/4	100	4/4	100	4/4	100
Всего ...	13/31	41,9	20/31	64,5	24/31	77,4	28/31	90,3	31/31	100

Примечание. В числителе количество накоплений, в знаменателе — общее число повреждений.

двух лет после окончания терапии. Однако при этом не наблюдается увеличения частоты лучевых повреждений по отношению к стандартному облучению (10,8% против 20,2% соответственно). После ХЛТ с дроблением дневной дозы облучения 1 Гр + 1,5 Гр на протяжении первых двух лет отмечается своеобразная “стабилизация” накопления лучевых повреждений, и лишь к 3-летнему сроку наблюдения их частота составляет 50% случаев, достигая 75% интервального накопления к 4-му году.

Полученные результаты свидетельствуют о меньшей частоте поздних лучевых повреждений после разнофракционной ХЛТ по сравнению со стандартным облучением. Так, после ХЛТ с дроблением дозы облучения 1 Гр + 1,5 Гр и 1 Гр + 2 Гр частота поздних токсических осложнений составляет 8,9%; 10,8% против 20,2% при самостоятельной лучевой терапии ($p > 0,05$). Полученные данные свидетельствуют об удовлетворительной переносимости разнофракционной ХЛТ по позднему токсическому эффекту — поздним лучевым повреждениям нормальных тканей и органов полости рта и ротоглотки.

Таким образом, после одновременной ХЛТ в режиме фракционирования ежедневной дозы 1 Гр + 1,5 Гр и 1 Гр + 2 Гр с 4—6-часовым интервалом до СОД 60 Гр не отмечается увеличения поздней местной токсичности при сравнении со стандартным облучением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chang D. T., Sandow P. R., Morris C. G. et al. // Head Neck. — 2007. — Vol. 29, N 6. — P. 528—536.
2. Jerezek-Fossa B. A., Orecchia R. // Cancer Treat. Rev. — 2002. — Vol. 28, N 1. — P. 65—74.
3. Jham B. C., da Silva Freire A. R. // Braz. J. Otorhinolaryngol. — 2006. — Vol. 72, N 5. — P. 704—708.
4. Lee I. J., Koom W. S., Lee C. G. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2009. — Vol. 75, N 4. — P. 1084—1091.
5. Madrid C., Abarca M., Boufferrache K. // Oral Oncol. — 2010. — Vol. 46, N 6. — P. 471—474.
6. Mendenhall W. M. // J. Clin. Oncol. — 2004. — Vol. 22, N 24. — P. 4864—4868.

Поступила 15.07.10

ОПЫТ РАБОТЫ

© О. Н. ЧУРУКСАЕВА, Л. А. КОЛОМИЕЦ, 2012

УДК 618.146-085.277.3:059:615.849.1]-036.8-07

О. Н. Чуруксаева, Л. А. Коломиец

ВЛИЯНИЕ ХИМИЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Научно-исследовательский институт онкологии СО РАМН (дир. — чл.-кор. РАМН Е. Л. Чойнзонов), Томск

Проведена оценка качества жизни у 57 больных местно-распространенным раком шейки матки IIВ—IIIВ стадии. Сравнительный анализ осуществляли в двух группах больных, получивших химиолучевое лечение с проведением предлучевой химиотерапии и последующей сочетанной лучевой терапией и сочетанную лучевую терапию по радикальной программе.

Установлено, что химиолучевое лечение способствует более выраженной положительной динамике показателей функциональных шкал, а также достоверному увеличению общего статуса здоровья.

Ключевые слова: местно-распространенный рак шейки матки, качество жизни, химиолучевое лечение, сочетанная лучевая терапия

IMPACT OF CHEMORADIATION THERAPY ON QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED CANCER OF THE CERVIX UTERI: A REVIEW

O. N. Churuksayeva, L. A. Kolomiyets

Oncology Research Institute, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

Quality of life was estimated in 57 patients with Stages IIВ/IIIВ locally advanced cancer of the cervix uteri. A comparative analysis was made in 2 groups of patients receiving chemoradiotherapy with preradiation chemotherapy, subsequent combined radiotherapy and combined radiotherapy according to the radical program.

Chemoradiotherapy was ascertained to contribute to more pronounced positive changes in the values of functional scales and a significant increase in total health status.

Key words: locally advanced cancer of the cervix uteri; quality of life, chemoradiotherapy, combined radiotherapy

Рак шейки матки (РШМ) по распространенности занимает второе место в мире среди злокачественных опухолей репродуктивных органов у женщин и уступает только раку молочной железы. Ежегодно в России регистрируются более 12 тыс. новых случаев РШМ [11].

Для корреспонденции: *Коломиец Лариса Александровна* — д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния гинекологии; e-mail: info@oncology.tomsk.ru

Чуруксаева Ольга Николаевна — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния гинекологии; 634050, Томск, пер. Кооперативный, 5.

Несмотря на достигнутые успехи в лечении больных со злокачественными опухолями репродуктивной системы, результаты нельзя считать удовлетворительными, поскольку отдаленные последствия радикальных расширенных операций и длительного облучения приводят к утрате качественных характеристик жизни (физических, психологических и социальных) с возможной инвалидизацией женщин. Очевидно, что лечение больных РШМ сопряжено с длительным восстановительным периодом, а в ряде случаев с различными видами осложнений. После перенесенного комбинированного лечения у онкогинекологических больных часто отмечаются симптомы «выпадения» функции