## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

ІНСТИТУТ ОНКОЛОГІЇ

СОКОЛОВСЬКА МАРИНА ВЯЧЕСЛАВІВНА

УДК: 616.31-006.6-085:615.849.114:615.832.2:615.28

Порівняльна характеристика методів радіомодифікації пухлини при променевому лікуванні хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини

14.01.23 – променева діагностика та променева терапія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ – 2007

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор,

Мечев Дмитро Сергійович,

Національна медична академія

післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,

завідувач кафедри радіології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор

Іванкова Валентина Степанівна,

Інститут онкології АМН України,

керівник відділу променевої терапії

доктор медичних наук

Сухіна Олена Миколаївна,

Інститут медичної радіології

ім. С.П. Григор’єва АМН України,

головний науковий співробітник

відділення променевої терапії

Захист відбудеться « 26 » грудня 2007 р. о 1300 годині

на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01 в Інституті онкології АМН України (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту онкології АМН України (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

Автореферат розісланий « 21 » листопада 2007 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

кандидат медичних наук С.О. Родзаєвський

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Рак слизової оболонки ротової порожнини (РСОРП) займає одне із перших місць за рівнем захворюваності серед злоякісних пухлин голови та шиї як за кордоном, так і в Україні: 6 місце у розвинутих країнах та 3 – у країнах, що розвиваються (Галай О.О., 2006;
Щепотін І.Б., 2006). За даними Національного канцер-реєстру України у
2006 році захворюваність на злоякісні пухлини ротової порожнини складала в середньому 5,3 на 100 тис. населення: 9,4 – чоловіки і 1,8 – жінки
(Шалімов С.О., Федоренко З.П., 2007).

В нашій країні протягом останніх 10 років РСОРП входить до десятки найпоширеніших форм злоякісних новоутворень в структурі онкологічної смертності, особливо серед чоловічого населення, що і зумовлює актуальність проблеми (Федоренко З.П, Міщенко А.Н., 1997;
Федяев И.М., 2000).

Як показав досвід вітчизняних та закордонних вчених, хірургічне втручання при цій патології не забезпечує належної радикальності лікування і спричиняє каліцтва. А, оскільки більшість хворих на РСОРП звертаються за медичною допомогою переважно із ІІІ-ІV стадіями захворювання (60–65%), то це різко знижує можливості хірургічного методу лікування. Ефективність хіміотерапії, як самостійного методу є невеликою (Уваров А.А., 1995; Матякин Е.Г., 1998; Вихлянов И.В., 2007, Шалімов С.О.,
Федоренко З.П., 2007).

Отже, променева терапія є основним, а у більшості випадків, і єдиним можливим методом лікування у даного контингенту хворих. Однак, незважаючи на її використання, ризик появи місцевих рецидивів залишається достатньо високим, а термін життя доволі низьким. Так, в Україні вже протягом першого року помирає біля 50% хворих із вперше встановленим діагнозом раку слизової оболонки ротової порожнини (Шалімов С.О., Федоренко З.П., 2007). Трирічна виживаність таких пацієнтів, за даними різних авторів, при ІІ стадії складає 30-50%, а при ІІІ – не перевищує 20–30% (Пачес А.И., 2000; Испенкова Н.Е., 2001; Яриніч В.І., Макарчук І.М., 2006).

Це часто пов’язано як із значною поширеністю пухлинного процесу, так і з низькою радіочутливістю пухлин ротової порожнини. В зв’язку з цим, для реалізації радикальних програм променевого лікування хворих на рак ротової порожнини використовують високі сумарні дози іонізуючого випромінювання, що перевищують толерантність тканин, які піддаються опроміненню. Разом з тим, мала широта відмінностей у радіочутливості пухлини та навколишніх нормальних тканин призводить до розвитку променевих реакцій, ушкоджень та ускладнень. Тому, пошук шляхів зменшення променевого ураження здорових тканин, підвищення радіочутливості пухлин і, відповідно, ефективності їх лікування є актуальною проблемою клінічної радіології (Hall E.F., 1994; Хансон К.П., 1995; Голдобенко Г.В., Костылев В.А., 2002).

Одним із важливих напрямів у вирішенні даної проблеми є використання методів радіомодифікації. Для підвищення ефективності променевої терапії злоякісних пухлин запропоновано велику кількість цих методів. Проте, при лікуванні раку ротової порожнини деякі з них мають низьку ефективність, інші – складні для виконання або потребують додаткової лікувальної апаратури чи застосування дорогих препаратів і тому малодоступні для широкого використання. Разом з тим, можливості багатьох методів радіомодифікації недостатньо вивчені, не визначена до кінця і їх ефективність при опроміненні пухлин порожнини рота (Ярмоненко С.П., 1995; Воробьев Ю.И.,1996; Улащик В.С., 1997; Dische S., 2000; Образцов І.Г., 2005).

На даний час встановлено, що для підвищення ефективності традиційної променевої терапії хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини перспективним є її поєднання з такими радіомодифікуючими засобами як: локальна гіпертермія, внутрішньопухлинне введення метронідазолу, термохіміорадіомодифікація, радіосенсибілізація малими дозами іонізуючого випромінення.

Таким чином, клінічно виправданим є дослідження ефективності променевої терапії в поєднанні з різними радіомодифікаторами у хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини в залежності від локалізації та поширеності пухлинного процесу, об’єму опромінюваних тканин, величини разової та сумарної осередкової доз, реакції пухлини на опромінення.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано у відповідності з планами науково-дослідних робіт Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Зареєстрована як самостійна науково-дослідна робота, державний реєстраційний
номер – 0105V002276.

**Мета дослідження:** підвищити ефективність променевого лікування хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини шляхом використання різних методів радіомодифікації пухлини і запропонувати їх для впровадження в клінічну практику.

**Задачі дослідження:**

1. Оцінити ефективність традиційних методів дистанційної та поєднаної променевої терапії хворих на рак ротової порожнини.
2. Розробити оптимальні схеми поєднаного променевого лікування в залежності від особливостей пухлинного процесу і методів радіомодифікації (локальна гіпертермія, внутрішньопухлинне введення метронідазолу, термохіміорадіомодифікація, радіосенсибілізація малими дозами іонізуючого випромінення).
3. Обґрунтувати показання до застосування досліджуваних методів радіомодифікації.
4. Вивчити вплив досліджуваних методів радіомодифікації на безпосередні та віддалені результати радіотерапії (1–3-річна виживаність), частоту, розповсюдженість та ступінь вираження місцевих променевих реакцій і ушкоджень.
5. Провести порівняльний аналіз ефективності використаних методів радіомодифікації при опроміненні хворих на злоякісні пухлини слизової оболонки ротової порожнини.
6. Запропонувати для впровадження в практику спеціалізованих лікувальних установ найбільш ефективні методи радіомодифікації пухлини у даного контингенту хворих.

**Об’єкт дослідження**: хворі на рак слизової оболонки ротової порожнини ІІ‑ІІІ стадії, Т1–3 N0–1М0.

**Предмет дослідження:** вплив методів радіомодифікації (локальна гіпертермія, внутрішньопухлинне введення метронідазолу, термохіміорадіомодифікація, радіосенсибілізація малими дозами іонізуючого випромінення) на ефективність променевого лікування хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини.

**Методи дослідження:** клінічні – з метою оцінки ефективності лікування на підставі аналізу безпосередніх результатів та виживаності, клініко-лабораторні та біохімічні – для оцінки можливих побічних ефектів та ускладнень внаслідок застосування досліджуваних методів радіомодифікації, морфологічні, цитологічні; при необхідності – рентгенологічні, ультразвукові дослідження. Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами математичної статистики.

**Наукова новизна.** Розроблено диференційований підхід до планування променевої терапії, вибору методу радіомодифікації, просторового розподілу дози, об’єму опромінюваних тканин в залежності від локалізації патологічного процесу та його поширення.

Вперше обґрунтовано показання щодо застосування досліджуваних методів радіомодифікації в поєднанні з променевою терапією у хворих на злоякісні пухлини слизової оболонки ротової порожнини залежно від локалізації пухлини та ступеню її поширення.

Оцінені результати та визначені найбільш ефективні методи радіомодифікації при опроміненні хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини.

Вперше для лікування раку ротової порожнини запропонована та застосована ефективна методика радіосенсибілізації пухлини малими дозами іонізуючого випромінення.

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані клінічні результати дослідження дозволили науково обґрунтувати та підтвердити переваги застосування радіомодифікаторів при опроміненні хворих на РСОРП перед радіотерапією без радіомодифікації. Дослідження дозволило зробити висновок про доцільність диференційованого підходу щодо використання різних методів радіомодифікації променевої терапії залежно від характеру та особливостей перебігу пухлинного процесу.

Застосування таких методів радіомодифікації як: локальна гіпертермія, внутрішньопухлинне введення метронідазолу, термохіміорадіомодифікація та сенсибілізація пухлини малими дозами іонізуючого випромінення при радіотерапії хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини дало можливість збільшити частоту повної регресії пухлини на 16–27%, показники трирічної загальної виживаності на 12–32%, а трирічної безрецидивної виживаності на 17‑36% (в залежності від методу) порівняно з проведенням традиційного променевого лікування. При цьому частота та інтенсивність місцевих променевих реакцій не збільшується, а при їх виникненні вони легше піддаються купіруванню медикаментозними засобами і їх прояви закінчуються раніше на 1–2 тижні.

Встановлено, що найефективнішим серед досліджуваних методів радіомодифікації виявився метод сенсибілізації пухлини малими дозами іонізуючого випромінення. Достатньо ефективними також є методи локальної гіпертермії та внутрішньопухлинного введення метронідазолу. Найменша ефективність лікування та найбільша травматичність, серед досліджуваних методів радіомодифікації, спостерігається при термохіміорадіомодифікації.

Результати дисертаційної роботи втілені в практику відділень променевої терапії: Київської міської онкологічної лікарні, Інституту онкології АМН України, Івано-Франківського обласного онкологічного диспансеру, Луганського обласного онкологічного диспансеру.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом розроблені всі науково-практичні положення дисертації, сформульовані мета і задачі дослідження. Самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз літератури.

Здобувачем самостійно проліковано 90 хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини як із застосуванням радіомодифікаторів, так і без радіомодифікації. Автором проведено збір даних, обробка первинної документації та матеріалу, вивчені та проаналізовані результати традиційного променевого лікування та опромінення із застосуванням досліджуваних методів радіомодифікації у хворих на РСОРП, які перебували на лікуванні в радіологічному відділенні Київської міської онкологічної лікарні. Дисертантом особисто виконана статистична обробка результатів та їх інтерпретація.

Обґрунтовано і сформульовано доцільність диференційованого підходу до вибору методів радіомодифікації у хворих на РСОРП залежно від локалізації та ступеню поширення пухлини, її біологічних характеристик. Здобувачем у клініці при опроміненні хворих із даною патологією застосовані 4 методи радіомодифікації: локальна гіпертермія, внутрішньопухлинне введення метронідазолу, термохіміорадіомодифікація, радіосенсибілізація малими дозами іонізуючого випромінення; проаналізовані їх безпосередні та віддалені результати лікування. Здійснено порівняння отриманих даних між досліджуваними групами, з традиційною радіотерапією та результатами інших дослідників, сформульовано висновки та практичні рекомендації.

Дисертантом самостійно написано всі розділи дисертації, виконано оформлення ілюстративного матеріалу.

**Апробація результатів дисертації**. Основні положення дисертації викладені та обговорені на: ІІІ Українському з’їзді терапевтичних радіологів та радіаційних онкологів (м. Донецьк, 2003 р.); на науково-практичній конференції з міжнародною участю "Онкологія - XXI" (м. Київ, 2003 р.); на науково-практичній конференції "Актуальні питання радіохемотерапії в онкології" (м. Полтава, 2004 р.); на ІV з’їзді Українського товариства терапевтичних радіологів та радіаційних онкологів (м. Алушта, 2005 р.); на ХІ з’їзді онкологів України (Судак, АР Крим, 2006 р.); на науково-практичній конференції УТТРО "Актуальні питання комбінованих методів лікування в онкології" (м. Одеса, 2006 р.); на науково-практичній конференції з міжнародною участю "Актуальні питання променевої терапії" (м. Харків, 2007 р.).

**Публікації.** Основний зміст дисертації викладений у 8 публікаціях, з них: 6 ‑ у фахових виданнях України, внесених у перелік ВАК України (одна робота опублікована самостійно), 2 – тези доповідей.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел.

Робота викладена на 185 сторінках (комп’ютерний друк), з них 39 сторінок займають таблиці, рисунки та 27 сторінок – список використаних літературних джерел, до якого входять 252 джерела (178 – вітчизняні та країн СНД, 74 – зарубіжних). Дисертація ілюстрована 43 таблицями та 33 рисунками.

## Основний зміст дисертації

**Матеріал та методи дослідження.**

Для вирішення поставлених задач дослідження були зібрані, оброблені і проаналізовані матеріали обстеження та лікування 170 хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини ІІ–ІІІ стадії Т1–3N0–1М0, які перебували на лікуванні в радіологічному відділенні Київської міської онкологічної лікарні з вересня 2003 по жовтень 2006 рр.

Оцінка результатів дослідження проводилась на основі наступного: перед лікуванням всім пацієнтам поряд із загальноклінічними обстеженнями проводили огляд та пальпацію первинного пухлинного процесу, зон інфільтрації та лімфатичного відтоку; при необхідності, рентгенографію кісток лицьового черепа та УЗД зон регіонарного метастазування. До початку лікування всім хворим обов’язково проводилась морфологічна верифікація діагнозу у вигляді гістологічного або цитологічного дослідження.

Серед досліджуваних – чоловіків було 140, жінок – 30 осіб. Пацієнти віком від 34 до 85 років. Середній вік становив 56,4±8,6 років. Переважна більшість хворих – 120 осіб (70,6%) були у віці 50–79 років.

Стадію процесу у хворих визначали за міжнародною класифікацією ТNМ. У  85 хворих (50,0%) була ІІ стадія (Т2N0М0), решта пацієнтів – 50,0%
(85 чоловік) – мали ІІІ стадію (Т3 N0М0,Т1–3 N1М0).

Пухлинне ураження язика було у 92 хворих, слизової оболонки дна порожнини рота – у 39, щік – у 14, піднебіння – у 8 чоловік; пухлини розташовувались на альвеолярному відростку верхньої щелепи у 6 пацієнтів, нижньої щелепи – у 11 осіб.

У 96 хворих спостерігали ендофітний характер росту пухлини, у 74 була екзофітна форма.

У всіх пацієнтів морфологічно був плоскоклітинний рак різного ступеню диференціювання. Серед них: із зроговінням – у 135 (79,4%) осіб, без зроговіння – у 32 (18,8%) та недиференційований рак – у 1,8% (3 особи).

Всіх хворих ми розділили на п’ять груп – чотири досліджуваних (по 30 чоловік в кожній), яким опромінення проводилось із використанням різних методів радіомодифікації, та одну контрольну:

* І група – радіомодифікація з використанням локальної гіпертермії;
* ІІ група – радіомодифікацію здійснювали шляхом внутрішньопухлин-ного введення метронідазолу;
* ІІІ група – використовували термохіміорадіомодифікацію (поєднання локальної гіпертермії з внутрішньоартеріальним введенням метотрексату);
* ІV група – проводили радіосенсибілізацію малими дозами іонізуючого випромінення;
* V група – контрольна, складалася із 50 чоловік, яким проводили променеве лікування без радіомодифікації (дистанційну або поєднану променеву терапію).

Вибір варіанта променевого лікування у досліджуваних хворих залежав від локалізації та стадії захворювання, гістологічної форми пухлини та ступеню її диференціювання, а також від загального стану пацієнта.

Дистанційну променеву терапію ми застосовували у хворих всіх груп у якості самостійного курсу або як перший етап поєднаного променевого лікування. При поєднаній радіотерапії на другому етапі проводили внутрішньопорожнинне контактне опромінення – переважно при екзофітних пухлинах рухомої частини язика та передніх відділів порожнини рота з глибиною інфільтрації не більше 1 см та доступних для виконання всіх маніпуляцій, пов’язаних з підведенням до пухлини стоматостатів.

У більшості хворих (125 пацієнтів) проводилась дистанційна променева терапія (ДПТ), серед них в контрольній групі – 30 чоловік, в досліджуваних – 95; поєднане променеве лікування (ППТ) було виконане у 45 чоловік (у 20 – в контрольній групі, у 25 – в досліджуваних).

При ДПТ використовували класичне фракціонування – разова осередкова доза (РОД) становила 2–2,3 Гр. Сеанси опромінення проводили 5 разів на тиждень. Сумарна осередкова доза (СОД) на першому етапі становила 40–45 Гр (66–75 од. ЧДФ). На другому етапі обов’язково зменшували поля, і в зону опромінення включали лише первинну пухлину, відступаючи від її країв по 1 см. СОД відповідала 20–30 Гр (33–49 од. ЧДФ). При цьому, загальна СОД від двох етапів ДПТ на первинне вогнище складала 60–75 Гр (99–120 од. ЧДФ).

Між етапами променевого лікування хворим призначали перерву – переважно 2-3 тижні.

При поєднаній променевій терапії на І етапі всім хворим також виконували дистанційне опромінення за вищеописаною схемою. При наявності залишкової пухлини з глибиною інфільтрації оточуючих тканин більше 1 см – дистанційним методом додавали на первинне вогнище ще 10–15 Гр. При цьому СОД від дистанційного опромінення на пухлину становила за два етапи 50–60 Гр (82–99 од. ЧДФ). Після чого розпочинали контактну променеву терапію (КПТ).

При КПТ хворим виконували внутрішньопорожнинні аплікації 2 рази на тиждень. РОД на основу пухлини (0,5–1 см від поверхні слизової оболонки) становила 3,5–5 Гр. СОД від КПТ дорівнювала 25–35 Гр (40–56 од. ЧДФ) і підводили її з урахуванням ступеню регресії пухлини, інтенсивності променевих реакцій, а також дози, отриманої від дистанційного компоненту. Загальна СОД від двох компонентів при ППТ на первинний пухлинний осередок становила 70–80 Гр (115–130 од. ЧДФ).

Дистанційне опромінення виконували на мегавольтних гамма-терапевтичних апаратах «РОКУС», «АГАТ-Р». Контактне – проводилось на шланговому апараті АГАТ–ВУ з джерелами 60Со високої активності дози.

При проведенні допроменевої топометричної підготовки поля опромінення визначали індивідуально для кожного хворого, з урахуванням особливостей пухлинного процесу та його індивідуальних топографо-анатомічних параметрів. Проводили комп’ютерне дозиметричне планування опромінення, розрахунок доз на "патологічний осередок" та "критичні органи".

В процесі підготовки до опромінення нами оцінені можливості вибору того чи іншого методу радіомодифікації в залежності від локалізації та розповсюдженості пухлинного процесу в порожнині рота. При цьому, враховуючи наш попередній досвід, а також оцінивши можливості виконання кожного методу радіомодифікації, ми визначили показання для їх оптимального використання, які викладені в практичних рекомендаціях.

Локальну гіпертермію проводили на апараті “Термотрон–РФ-8” (фірми Ямомото-Вініта, Японія) – високочастотній (ВЧ) ємкісній гіпертермічній установці з частотою 8 МГц. Для подачі ВЧ коливань на пухлини застосовували два круглі електроди діаметром 10 або 14 см. Їх розташування та діаметр підбирали в залежності від локалізації і глибини залягання пухлини в порожнині рота. Необхідна температура нагрівання залежала від глибини залягання та обсягу пухлини.

Тривалість процедури локальної гіпертермії складала 40–45 хвилин і проводили її до сеансу радіотерапії (перерва між процедурами не більше 15 хвилин). Температура в пухлині складала переважно 41–42 °С. Сеанси гіпертермії проводили 1–2 рази на тиждень. В середньому за курс лікування проводили 6–8 сеансів.

При проведенні термохіміорадіомодифікації сеансу локальної гіпертермії передувало внутрішньоартеріальне введення (через катетеризовану поверхневу язикову, лицеву чи скроневу артерію в залежності від локалізації пухлини) 10‑15 мг метотрексату. Внутрішньоартеріальну ХТ проводили 1–2 рази на тиждень. Гіпертермію пухлини виконували одразу після введення хіміопрепарату. Сеанс тривав 30 хвилин при температурі 42–43 °С. Потім, через 30 хвилин після її закінчення проводили опромінення пацієнтів. Кількість сеансів термохіміо­радіомодифікації за курс променевого лікування становила 8–10, при сумарній дозі метотрексату 100–120 мг.

Внутрішньопухлинне введення 0,5% розчину метронідазолу здійснювали за 15–20 хвилин до опромінення з розрахунку 0,4–0,6 мл на 1 см 3 пухлинної тканини. Кількість внутрішньопухлинних введень у більшості хворих складала 4 ‑ 6, в залежності від ступеня регресії пухлини. При дистанційних методах лікування введення метронідазолу проводили після підведення дози на пухлину 10–20 Гр. У осіб, яких лікували поєднаною променевою терапією, радіо­модифікацію використовували на другому етапі лікування перед кожним сеансом контактного опромінення.

Радіосенсибілізацію пухлин малими дозами іонізуючого випромінення виконували лише при дистанційному опроміненні пухлини. Так, разову осередкову дозу – 2 Гр підводили з двох зустрічних полів по 1 Гр за 2 фракції з кожного поля. При цьому, спочатку давали 0,1 Гр, а через 3 хвилини решту дози – 0,9 Гр. Ритм опромінення 5 разів на тиждень. Решта умов, включаючи сумарні осередкові дози, відповідають умовам проведення дистанційного опромінення.

Усі отримані цифрові дані були оброблені за методами варіаційної статистики із застосуванням критерію Ст’юдента та χ2-критерію на ЕОМ.

Результати дослідження та їх обговорення.

Проведено порівняльний аналіз безпосередніх та віддалених результатів променевого лікування РСОРП при традиційних методиках опромінення та в залежності від методу радіомодифікації. Клінічні результати оцінки ефективності у всіх пацієнтів були підтверджені даними цитологічного дослідження після закінчення лікування.

Критеріями ефективності лікування були: повна регресія пухлини (100%), часткова регресія (> 50%), стабілізація процесу (регресія пухлини < 50%), пролонгація (прогресування) процесу.

Також, враховувалась частота та інтенсивність місцевих променевих реакцій.

При оцінці віддалених результатів були враховані показники загальної та безрецидивної 1-, 2- та 3-річної виживаності, що є показниками ефективності та якості життя хворих.

Аналіз клінічних результатів традиційного променевого лікування в залежності від методики опромінення показав, що кращі результати досягаються при використанні поєднаної радіотерапії. Так, відсоток повної регресії пухлини після завершення повного курсу лікування був більшим при ППТ – 50,0% у порівнянні з 33,3% при ДПТ. А в підгрупі хворих, пролікованих дистанційним методом переважали часткова регресія та стабілізація процесу (36,7±8,8% у порівнянні із 30,0±10,51% та 26,7±8,08% у порівнянні із 20,0±9,18%). Разом з тим, при поєднаній радіотерапії ні одразу, ні через 3 місяці після лікування не спостерігалося пролонгації пухлинного процесу на відміну від групи із дистанційним опроміненням. Це свідчить про більшу ефективність поєднаного опромінення.

Аналіз частоти та інтенсивності променевих реакцій показав, що на слизовій оболонці порожнини рота при поєднаному опроміненні на відміну від ДПТ променеві реакції носили здебільшого характер катарального епітеліїту. А острівцеві та плівчасті епітеліїти, які виникали під час ППТ спостерігались переважно в зоні контактного опромінення. Ступінь їх вираження була меншою, ніж при дистанційній радіотерапії. Також, променеві реакції, які виникали під час поєднаної променевої терапії легше піддавались медикаментозному впливу і, відповідно, скоріше відбувалося відновлення пошкоджених нормальних тканин. Тому хворі достатньо добре переносили такий метод променевого лікування, що дозволяло підвести до пухлини більші сумарні дози.

Вивчення трирічних результатів традиційного променевого лікування хворих на РСОРП показало, що кращі результати були виявлені у хворих, які отримали поєднане опромінення ніж при дистанційній радіотерапії. Так, трирічна загальна виживаність в цих підгрупах становила 35,0±10,67% та 23,33±7,72% відповідно (Р>0,05). А показники безрецидивної виживаності в цей термін були такими: 25,0±9,68% при ППТ та 16,67±6,80% при ДПТ (Р>0,05).

Така ж тенденція спостерігається і при порівнянні результатів лікування даних підгруп в залежності від стадії процесу. Кращі результати ми спостерігали як при ІІ так і при ІІІ стадії у хворих пролікованих традиційною поєднаною радіотерапією на відміну від пацієнтів після дистанційного опромінення.

Незважаючи на те, що достовірних відмінностей в підгрупах не знайдено, спостерігається тенденція до зростання показників загальної та безрецидивної виживаності у хворих, яким проводили ППТ.

Отже, порівнюючи результати традиційного дистанційного та поєднаного опромінення хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини слід відмітити покращення як безпосередніх, так і віддалених результатів лікування при використанні поєднаної променевої терапії. Це означає, що даний метод більш повно забезпечує опромінення пухлини в порожнині рота і, разом з тим, менше променеве навантаження на оточуючі здорові тканини у порівнянні із дистанційним опроміненням.

Все це дозволяє вважати використання поєднаної гамма-терапії раціональним способом лікування хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини. Однак, недоліками такого опромінення є: важка доступність для віддалених ділянок порожнини рота, оскільки внаслідок такого розташування пухлини технічно неможливо підвести аплікатор до осередку, а також – розміри пухлини (більш ніж 1,5–2 см), при яких аплікаційне об'ємне підведення дози може бути недостатнім.

Разом з тим, при аналізі віддалених результатів традиційного променевого лікування встановлено, що трирічний строк спостереження по всій контрольній групі пережили 27,24±6,69% хворих. При цьому летальність в кінці першого року після лікування становила 50,0±7,07%. Це узгоджується із даними Національного канцер-реєстру, за якими летальність до року в Україні від раку ротової порожнини становить 47,8%. Безрецидивна виживаність на 3-му році життя складала всього 20,0±5,66%.

В залежності від стадії захворювання ефективність лікування була такою: при ІІ стадії загальна трирічна виживаність в групі становила 29,08±9,08%, безрецидивна – 24,0±8,54%; при ІІІ стадії ці показники були відповідно: 26,67±8,84% та 16,0±7,33%.

Отримані низькі показники загальної та безрецидивної виживаності свідчать, що недоліки традиційної променевої терапії пов’язані із недостатнім опроміненням як первинного пухлинного осередку, так і зон регіонарного метастазування, а також резистентністю пухлин даної локалізації.

З метою подолання радіорезистентності пухлини і тим самим підвищення ефективності променевого лікування хворих на РСОРП нами проведена модифікація радіотерапії шляхом використання фізичних (гіпертермія, сенсибілізація малими дозами іонізуючого випромінення) та хімічних (метронідазол та метотрексат) радіомодифікаторів.

Щоб визначити найефективніший метод чи методи ми провели порівняльний аналіз результатів лікування хворих цих груп між собою, а також із хворими контрольної групи, які отримували променеве лікування без радіомодифікації.

Хворі контрольної та досліджуваних груп були репрезентативними за віком, стадією, локалізацією процесу та методами променевого лікування.

Аналіз моніторингових даних у групах показав більш високі показники повної регресії пухлинного процесу у пацієнтів досліджуваних груп (при проведенні радіомодифікації) ніж у контрольній (рис. 1).

Було виявлено, що безпосередньо після завершення повного курсу лікування повна регресія пухлини була відмічена при використанні радіомодифікації приблизно у 2/3 випадків (56,7–66,7%) в той час як в контрольній (V) групі цей показник був незначним – 40,0%.

Так, найвищими показники повної регресії пухлини були у хворих І групи при проведенні опромінення на фоні локальної гіпертермії – 66,7%
(Р І–V < 0,05). У пацієнтів ІІ групи при внутрішньопухлинному введенні метронідазолу повне розсмоктування спостерігалося у 56,7% (Р ІІ–V < 0,05). Ефективними виявилися також сенсибілізація пухлини малими дозами іонізуючого випромінення (ІІІ група) та термохіміорадіомодифікація
(ІV група) – по 60,0% (Р ІІІ–V < 0,05, Р ІV–V < 0,05).

Через 3 місяці після завершення променевого лікування повна регресія також була більшою при використанні радіомодифікаторів: від 60,0% до 73,3%, в залежності від методу, проти 46,0% – при традиційному опроміненні
(Р І, ІІ, ІІІ, ІV–V < 0,05).

Разом з тим, у досліджуваних групах ми відмітили нижчі показники часткової регресії (23,3 – 30,0% проти 34,0%) та стабілізації пухлинного процесу (10,0–16,7% проти 24,0%). Через 3 місяці ці пропорції не змінилися.

Рис. 1. Частота повної регресії пухлини у хворих на РСОРП в залежності від методу радіомодифікації та в контрольній групі.

Зменшення кількості хворих з частковою регресією пухлини та стабілізацією процесу, в співставленні з пацієнтами контрольної групи, пов'язано з тим, що у хворих, яким проводилось променеве лікування з радіомодифікацією пухлини значно частіше спостерігалася повне розсмоктування пухлини (у 1,3–1,7 рази). Разом з тим, у хворих досліджуваних груп регресія злоякісного процесу продовжувалась навіть після завершення лікування протягом наступних 3х місяців спостереження, а в контрольній групі у 2 з 50 (4,0%) пацієнтів почалося прогресування РСОРП.

Отже, радіомодифікація пухлини, незалежно від методу, забезпечує більш повну пухлинну відповідь на опромінення, на відміну від традиційного променевого лікування без радіомодифікації, що зумовлено підвищенням радіочутливості пухлини.

Аналіз частоти та інтенсивності місцевих променевих реакцій в залежності від методу радіомодифікації та в контрольній групі показав, що у більшості хворих із радіомодифікацією променеві реакції зустрічалися рідше, а ступінь їх вираження була меншою, що дозволяло хворим краще переносити променеве лікування (табл. 1).

**Однак, при термохіміорадіомодифікації та локальній гіпертермії частота та ступінь вираження променевих змін в зонах опромінення, як на слизових оболонках так і на шкірі, відповідали таким в контрольній групі. Це можна пояснити тим, що нагрівання, крім бажаного радіомодифікуючого ефекту, створює додаткове теплове пошкодження підлеглих тканин. В свою чергу, це сприяє більш ранньому виникненню променевих реакцій та посилює їх інтенсивність.**

Так, у хворих, яким проводили опромінення на фоні локальної гіпертермії (І група) та термохіміорадіомодифікації (ІІІ група), а також в контрольній (V) групі більш ніж у половини хворих (60,0–63,3% випадків) виникав острівцевий епітеліїт. Проте, при радіосенсибілізації пухлини малими дозами іонізуючого випромінення (ІV група) та при внутрішньопухлинному введенні метронідазолу (ІІ група) частота розвитку таких променевих реакцій становила 46,7% і 50,0% відповідно, тобто була на 10–17% меншою.

Таблиця 1

**Частота та інтенсивність променевих реакцій у хворих на РСОРП в залежності від методу радіомодифікації та в контрольній групі**

|  |  |
| --- | --- |
| Групи хворих | Частота та інтенсивність променевих реакцій,% та абсолютна кількість (n) |
| на слизовій оболонці | на шкірі |
| катаральний епітеліїт | острівцевий епітеліїт | плівчастий епітеліїт | сухий епідерміт |
| n | % | n | % | n | % | n | % |
| ПТ+гіпертермія(n=30) | 30 | 100,0 | 18 | 60,0 | 10 | 33,3 | 7 | 23,3 |
| ПТ+метронідазол(n=30) | 30 | 100,0 | 15 | 50,0 | 8 | 26,7 | 3 | 10,0 |
| ПТ+ТХРМ(n=30) | 30 | 100,0 | 19 | 63,3 | 11 | 36,7 | 6 | 20,0 |
| ПТ+РСМД(n=30) | 30 | 100,0 | 14 | 46,7 | 6 | 20,0 | 4 | 13,3 |
| Контрольна(n=50) | 50 | 100,0 | 31 | 62,0 | 16 | 32,0 | 10 | 20,0 |

В цих групах, також, рідше зустрічалися і променеві зміни слизової оболонки у вигляді плівчастого (зливного) радіоепітеліїту – 26,7% при внутрішньопухлинному введенні метронідазолу та 20,0% при РСМД іонізуючого випромінення. Це на 5–17% менше ніж при проведенні ТХРМ (36,7%), локальної гіпертермії (33,3%) та в контрольній групі (32,0%).

Променеві зміни на шкірі також частіше зустрічалися при використанні локальної гіпертермії (23,3%), при термохіміорадіомодифікації та у хворих контрольної групи – в 20,0% випадків. А у хворих, яким проводили радіосенсибілізацію метронідазолом або малими дозами іонізуючого випромінення ці показники становили 10,0% та 13,3% відповідно.

Разом з тим, слід зауважити, що при всіх методах радіомодифікації, в порівнянні з хворими контрольної групи, променеві зміни легше піддавались купіруванню медикаментозними засобами, а їх прояви закінчувались раніше на 1‑2 тижні, за виключенням ТХРМ. Пацієнти цієї групи найважче переносили променеве лікування, оскільки виражені місцеві реакції на шкірі та слизових оболонках порожнини рота супроводжувалися проявами побічної дії метотрексату.

Однак, серед досліджуваних нами методів радіомодифікації променеві реакції виникали рідше та їх інтенсивність була меншою при опроміненні із застосуванням внутрішньопухлинного введення метронідазолу та радіосенсибілізації пухлини малими дозами іонізуючого випромінення, що дозволяє хворим легше переносити променеве лікування.

Порівнюючи віддалені результати променевого лікування можемо також відмітити суттєво кращі показники при лікуванні хворих із застосуванням радіомодифікаторів, ніж при традиційній променевій терапії (рис. 2).

Рис. 2. Загальна виживаність хворих на РСОРП в залежності від методу радіомодифікації та в контрольній групі (вся група).

Так, трирічна загальна виживаність у досліджуваних групах становила: 53,33±9,11% у хворих І групи, яким проводили локальну гіпертермію, 43,33±9,05% – в ІІ групі при внутрішньопухлинному введенні метронідазолу (на 10% нижче), 40,0±8,50% в ІІІ групі при термохіміорадіомодифікації (на 13% нижче ніж в І групі та на 3% менше ніж в ІІ групі) та 60,0±8,94% – в ІV групі при радіосенсибілізації пухлини малими дозами іонізуючого випромінення (на 6–20% вище ніж в інших досліджуваних групах).

В контрольній (V) групі три роки прожили 28,0±6,35% чоловік. Різниця в показниках І та ІV досліджуваних груп порівняно з контрольною – статистично достовірна (Р І, ІV–V < 0,05). В інших групах (при внутрішньопухлинному введенні метронідазолу та ТХРМ) спостерігається тенденція до покращення результатів.

Аналіз даних безрецидивної виживаності, що є одним із показників якості життя хворих показав, що без ознак рецидиву захворювання три роки прожили лише 20,0±5,66% хворих контрольної групи, що на 17%–36% менше відповідних показників в досліджуваних групах. Найвища безрецидивна виживаність мала місце у хворих ІV групи при РСМД і складала 56,67±9,05% (Р ІV–V < 0,05) (рис. 3).

Це на 16–20% більше безрецидивної виживаності при інших методах радіомодифікації. Так, при проведенні гіпертермії цей показник становив 40,0±8,50%, при ТХРМ та внутрішньопухлинному введенні метронідазолу – 36,67±8,80% (Р І–ІІ, І–ІІІ >0,05). Різниця між показниками безрецидивної виживаності хворих при застосуванні гіпертермії, внутрішньопухлинного введення метронідазолу та термохіміорадіомодифікації не достовірна, що вказує на рівноцінність даних методів.

Рис. 3. Безрецидивна виживаність хворих на РСОРП в залежності від методу радіомодифікації та в контрольній групі (вся група).

В залежності від стадії поширення пухлинного процесу (ТNМ), як згідно даним літератури, так і в наших дослідженнях кращі показники трирічної загальної виживаності були при ІІ стадії захворювання і складали 50,0–66,67% (в залежності від методу радіомодифікації), що на 18–35% вище, ніж при радіотерапії без радіомодифікації (32,0±9,33%).

При ІІІ стадії в досліджуваних групах, як і сподівались, ці показники були нижчими і коливались від 28,57±12,07% при ТХРМ до 53,33±12,28% при РСМД, однак, на 5–29% вищими ніж в контрольній групі (24,0±8,54%).

Таким чином, як показує наше дослідження, застосування різних методів радіомодифікації пухлини при променевому лікуванні хворих значно підвищує чутливість пухлини до променевого впливу та, відповідно, її локальний контроль.

Проаналізувавши безпосередні та найближчі результати лікування хворих ми можемо відмітити суттєво кращі показники при лікування хворих із застосуванням радіомодифікаторів, ніж при традиційній променевій терапії. Причому, найефективнішими в цьому плані виявились радіосенсибілізація пухлини малими дозами іонізуючого випромінення та локальна гіпертермія, які дозволяють досягти позитивної пухлинної відповіді (повна та часткова регресія) в 90% випадків, а також, значно зменшити відсоток померлих в терміни до трьох років. Непогані результати отримані і при радіотерапії з внутрішньопухлинним введенням метронідазолу. Найменш ефективною та найбільш травматичною серед досліджуваних методів виявилася термохіміорадіомодифікація, оскільки токсичність даного методу для хворих перевищує його ефективність.

Одержані безпосередні та віддалені результати променевого лікування хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини з використанням таких методів радіомодифікації як: сенсибілізація пухлини малими дозами іонізуючого випромінення, локальна гіпертермія та внутрішньопухлинне введення метронідазолу допомогли у визначенні серед досліджуваних методів найбільш ефективних, що є важливим стимулом для їх широкого використання в клінічній практиці.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, що виявляється в оцінці ефективності променевого лікування хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини із використанням різних методів радіомодифікації пухлини і запропонування найефективніших серед них для широкого впровадження в клінічну практику.

1. Поєднана променева терапія найбільш повно забезпечує опромінення пухлин в порожнині рота у порівнянні із дистанційним опроміненням. Відсоток повної регресії пухлини після завершення всього курсу лікування при поєднаній променевій терапії був на 17% більшим ніж при дистанційній променевій терапії (50,0% проти 33,3%). Поєднане променеве лікування дає змогу збільшити показники трирічної загальної та безрецидивної виживаності в 1,4–1,5 рази.
2. З метою покращення результатів традиційного променевого лікування хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини застосовані такі методи радіомодифікації: локальна гіпертермія, внутрішньопухлинне введення метронідазолу, термохіміорадіомодифікація та сенсибілізація пухлини малими дозами іонізуючого випромінення. Для цих методів обґрунтовані показання до їх застосування в залежності від локалізації, поширеності та характеру росту первинного пухлинного вогнища, наявності регіонарного метастазування.
3. Частота та інтенсивність місцевих променевих реакцій при застосуванні методів радіомодифікації, на відміну від традиційної радіотерапії, не збільшуються. А променеві зміни легше піддаються купіруванню медикаментозними засобами і їх прояви закінчуються раніше на 1–2 тижні, за виключенням термохіміорадіомодифікації. Серед досліджуваних нами методів радіомодифікації хворі найкраще переносять внутрішньопухлинне введення метронідазолу та радіосенсибілізацію малими дозами іонізуючого випромінення.
4. Використання радіомодифікаторів, незалежно від методики опромінення, дало можливість досягти повної регресії пухлини в 56,7–66,7% випадків, що на 16–27% вище (в залежності від методу радіомодифікації) ніж при променевій терапії без радіомодифікації.
5. Застосування досліджуваних методів радіомодифікації у хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини збільшує трирічну загальну виживаність хворих на 12–32%, а трирічну безрецидивну виживаність на 17–36% (в залежності від методу) порівняно з проведенням лише променевого лікування.
6. Найефективнішим серед використаних методів радіомодифікації виявився метод сенсибілізації пухлини малими дозами іонізуючого випромінення. Він значно підвищує як безпосередні (повна регресія
пухлини = 60,0±8,94%), так і віддалені результати променевого лікування (трирічна загальна виживаність = 60,0±8,94%, безрецидивна = 56,67±9,05%) та практично не має протипоказань.
7. Достатньо ефективними виявилися також методи локальної гіпертермії (трирічна загальна виживаність = 53,33±9,11%, безрецидивна = 40,0±8,50%) та внутрішньопухлинного введення метронідазолу (трирічна загальна виживаність = 43,33±9,05%, безрецидивна = 36,67±8,80%).
8. Найменша ефективність лікування та найбільша травматичність серед досліджуваних методів спостерігалися при термохіміорадіомодифікації (трирічна загальна виживаність = 40,0±8,50%, безрецидивна = 36,67±8,80%).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При проведенні традиційного променевого лікування хворим на рак слизової оболонки ротової порожнини перевагу слід надавати поєднаній радіотерапії (при можливості технічного виконання процедури та при пухлинах з глибиною інфільтрації не більше 1 см). Вона, на відміну від дистанційного опромінення, забезпечує кращі безпосередні та віддалені результати променевого лікування, оскільки найбільш повно забезпечує опромінення пухлин в порожнині рота і, разом з тим, менше променеве навантаження на оточуючі здорові тканини.

2. Для підвищення радіочутливості пухлини у хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини під час проведення променевого лікування рекомендується застосовувати один із запропонованих методів радіомодифікації: сенсибілізацію пухлини малими дозами іонізуючого випромінення, локальну гіпертермію або внутрішньопухлинне введення метронідазолу, що дозволяє значно збільшити ступінь регресії пухлин, покращує безпосередні та віддалені результати лікування, а також не збільшує частоти та важкості місцевих променевих реакцій.

1. Локальну гіпертермію доцільно використовувати при локалізації пухлини на боковій поверхні язика, слизової дна порожнини рота, альвеолярного відростку нижньої щелепи, при наявності глибокої пухлинної інфільтрації оточуючих тканин, при відсутності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах (Т2–3N0М0).
2. Внутрішньопухлинне введення метронідазолу рекомендовано застосо­вувати пацієнтам, у яких пухлинний процес знаходиться в легкодоступних для маніпуляцій ділянках ротової порожнини (переважно в передніх її відділах) та при наявності метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах (Т1–2N1М0).
3. Метод радіосенсибілізації пухлини малими дозами іонізуючого випромінення можливо використовувати при любій локалізації пухлини в порожнині рота. При цьому, у випадках локалізації пухлини у важкодоступних для маніпуляцій ділянках ротової порожнини (тверде піднебіння, задні відділи порожнини рота) та у випадках з особливо несприятливим прогнозом (при Т3N0‑1М0) його використання є більш доцільним.
4. Схеми поєднання традиційної променевої терапії та таких методів радіомодифікації як сенсибілізація пухлини малими дозами іонізуючого випромінення, локальна гіпертермія, внутрішньопухлинне введення метронідазолу можуть бути рекомендовані для лікування різних вікових категорій хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини, оскільки вони є високоефективними.

# Перелік опублікованих робіт за темою дисертації

1. Івчук В.П., Живецька М.В., Валєвахіна Т.М. Променева терапія раку слизової оболонки ротової порожнини // ІІІ Український з’їзд терапевтичних радіологів та радіаційних онкологів: Матеріали з’їзду (19–21 червня 2003 р., м. Донецьк). – Опубл.: Укр. радіол. журн. – 2003. – Т. 11, вип. 2. – С. 185–186.

Особистий внесок дисертанта: збір клінічного матеріалу, обстеження та лікування хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини, аналіз отриманих результатів, оформлення роботи.

1. Івчук В.П., Живецька М.В., Чеботарьова Т.І., Лазар Д.А., Романенко В.А., Валєвахіна Т.М. Використання різних методів радіомодифікації в променевій терапії хворих на злоякісні пухлини ротової порожнини // Актуальні питання радіохемотерапії в онкології: Матеріали наук.-практ. конф. (24–25 червня 2004 р., м. Полтава). – Опубл.: Укр. радіол. журн. – 2004. – Т. 12, вип. 2. – С. 171–173.

Особистий внесок дисертанта: вивчення наукової літератури з проблеми, добір, обстеження та лікування частини хворих на РСОРП з використанням досліджуваних методів радіомодифікації, клінічна оцінка отриманих даних.

1. Івчук В.П., Живецька М.В. Радіомодифікація пухлин слизової оболонки ротової порожнини та ефективність променевого лікування // ІV з’їзд Українського товариства терапевтичних радіологів та радіаційних онкологів: Матеріали з’їзду (27–29 вересня 2005 р., Алушта). – Опубл.: Укр. радіол. журн. – 2005. – Т. 13, вип. 3. – С. 310–313.

Особистий внесок дисертанта. добір, обстеження та лікування хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини з використанням досліджуваних методів радіомодифікації, аналіз отриманих результатів, оформлення роботи.

1. Івчук В.П., Соколовська М.В. Вибір методу сенсибілізації пухлин при радіотерапії хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини // Актуальні питання комбінованих методів лікування в онкології: Матеріали наук.-практ. конф. УТТРО (10–11 жовтня 2006 р., Одеса). – Опубл.: Укр. радіол. журн. – 2006. – Т.14, вип. 3. – С. 337–339.

Особистий внесок дисертанта: збір клінічного матеріалу, аналіз літературних даних з цієї проблеми, обстеження та лікування хворих на РСОРП з використанням досліджуваних методів радіомодифікації, клінічна оцінка результатів та написання статті.

5. Соколовська М.В. Радіомодифікація променевого лікування пухлин слизової оболонки ротової порожнини // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – К., 2006. – Вип. 15, кн. 1. –
С. 192–201.

1. Мечев Д.С., Івчук В.П., Соколовська М.В., Валєвахіна Т.М. Обґрунтування і застосування малих доз іонізуючого випромінення при променевому лікуванні хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини // Актуальні питання променевої терапії: Матеріали наук.-практ. конф. УТТРО. (11–12 червня 2007 р., м. Харків). – Опубл.: Укр. радіол. журн. – 2007. – Т. 15, вип. 2. – С. 175–177.

Особистий внесок дисертанта: вивчення можливості проведення досліджуваного методу радіомодифікації у хворих на РСОРП, вивчення наукової літератури з проблеми, збір клінічного матеріалу, аналіз отриманих даних та оформлення роботи.

1. Ивчук В.П., Живецкая М.В., Валевахина Т.Н. Тактические аспекты лучевого лечения рака слизистой оболочки ротовой полости // Тези доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Онкологія – XXI (Київ, 9–10 жовтня 2003 р.). – К., 2003. – С. 260–262.
2. Соколовська М.В., Івчук В.П., Валєвахіна Т.М., Діонісьєва І.С., Чурікова О.С., Говоруха Т.М. Застосування радіосенсибілізації пухлин в променевому лікуванні хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини // ХІ з’їзд онкологів України: Матеріали з’їзду (Судак, АР Крим, 29 травня–02 червня 2006 р.). – К., 2006. – С. 62.

**АНОТАЦІЯ**

Соколовська М.В. **Порівняльна характеристика методів радіомодифікації пухлини при променевому лікуванні хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.23 – променева діагностика та променева терапія. – Інститут онкології АМН України, Київ, 2007.

Дисертація присвячена вдосконаленню методів і підвищенню ефективності традиційної променевої терапії (ПТ) хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини (РСОРП) шляхом застосування таких методів радіомодифікації: локальна гіпертермія, внутрішньопухлинне введення метронідазолу, термохіміорадіомодифікація, радіосенсибілізація малими дозами іонізуючого випромінення в залежності від розташування та стадії патологічного процесу.

Для вирішення поставлених задач дослідження були оброблені та проаналізовані матеріали обстеження і лікування 170 хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини ІІ–ІІІ стадії Т1–3N0–1М0, які перебували на лікуванні в радіологічному відділенні Київської міської онкологічної лікарні з 2003 по 2006 рр.

Доведено, що застосування досліджуваних методів радіомодифікації при променевій терапії хворих на РСОРП дає можливість покращити як безпосередні, так і віддалені результати лікування. Було показано, що використання радіомодифікаторів дозволяє збільшити частоту повної регресії пухлини на 16‑27%, а також покращити показники трирічної загальної виживаності на 12‑32%, безрецидивної виживаності на 17–36% (в залежності від методу) порівняно з традиційним променевим лікуванням. При цьому не збільшується частота та інтенсивність місцевих променевих реакцій та, на відміну від самостійної радіотерапії, променеві зміни легше піддаються купіруванню медикаментозними засобами, а їх прояви закінчуються раніше на 1–2 тижні.

Встановлено, що найефективнішим серед досліджуваних методів радіомодифікації виявився метод сенсибілізації пухлини малими дозами іонізуючого випромінення. Достатньо ефективними також є методи локальної гіпертермії та внутрішньопухлинного введення метронідазолу.

Таким чином, доведено, що досліджувані методи радіомодифікації підвищують ефективність променевого лікування хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини, не впливаючи при цьому суттєво на частоту та інтенсивність місцевих променевих реакцій.

Разом з тим, найменша ефективність лікування та найбільша травматичність, серед застосованих методів радіомодифікації, спостерігається при термохіміорадіомодифікації. Тому, цей метод не рекомендується широко застосовувати в клінічній практиці.

**Ключові слова:** рак слизової оболонки ротової порожнини, променева терапія, радіомодифікація, локальна гіпертермія, внутрішньопухлинне введення метронідазолу, термохіміорадіомодифікація, радіосенсибілізація малими дозами іонізуючого випромінення.

**АННОТАЦИЯ**

Соколовская М.В. **Сравнительная характеристика методов радиомодификации при лучевом лечении больных раком слизистой оболочки ротовой полости.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.23 – лучевая диагностика и лучевая терапия. – Институт онкологии АМН Украины, Киев, 2007.

Диссертация посвящена усовершенствованию методов и повышению эффективности традиционной лучевой терапии (ЛТ) больных раком слизистой оболочки ротовой полости (РСОРП) путем использования таких методов радиомодификации как: локальная гипертермия, внутриопухолевое введение метронидазола, термохимиорадиомодификация, радиосенсибилизация малыми дозами ионизирующего излучения в зависимости от расположения и стадии патологического процесса.

Для достижения поставленной цели были определены и решены следующие задачи: оценка эффективности традиционных методов дистанционной и сочетанной лучевой терапии (ДЛТ, СЛТ) больных раком слизистой оболочки ротовой полости; разработка оптимальных схем сочетанного лучевого лечения в зависимости от особенностей опухолевого процесса и методов радиомодифи­кации; обоснование показаний к применению используемых радиомодифи­каторов; изучение влияния исследуемых методов радиомодификации на непосредственные и отдаленные результаты радиотерапии (1–3-летнее выживание), частоту, распространенность и интенсивность местных лучевых реакций и повреждений; проведение сравнительного анализа эффективности методов радиомодификации при облучении больных РСОРП; предложение для внедрения в практику специализированных лечебных заведений наиболее эффективных методов радиомодификации опухоли у данного контингента больных.

Материалы данной диссертационной работы базируются на результатах клинических и морфологических исследований оценки радиомодифицирующего влияния локальной гипертермии, внутриопухолевого введения метронидазола, термохимиорадиомодификации, радиосенсибилизации малыми дозами ионизирующего излучения на эффективность традиционного лучевого лечения РСОРП.

Для решения поставленных задач исследования были обработаны и проанализированы материалы обследования и лечения 170 больных раком слизистой оболочки ротовой полости ІІ–ІІІ стадии Т1–3N0–1М0 которые лечились в радиологическом отделении Киевской городской онкологической больницы с 2003 по 2006 гг.

На основании анализа эффективности традиционных методик лучевого лечения больных РСОРП подтверждено, что при СЛТ обеспечивается более полное облучение опухоли в полости рта, а также уменьшается лучевая нагрузка на окружающие здоровые ткани, в отличие от дистанционного облучения. Установлено, что, сочетанное лучевое лечение увеличивает процент полной регрессии опухоли на 17% и в 1,4–1,5 раза улучшает показатели трехлетнего общего и безрецидивного выживания, в сравнении с ДЛТ.

Доказано, что использование таких методов радиомодификации как: локальная гипертермия, внутриопухолевое введение метронидазола, термохимиорадиомодификация, радиосенсибилизация малыми дозами ионизирующего излучения при лучевом лечении больных раком слизистой оболочки ротовой полости дает возможность улучшить как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения.

Было показано, что применение радиомодификаторов при лучевом лечении больных раком слизистой оболочки ротовой полости позволяет увеличить частоту полной регрессии опухоли на 16–27%, а также улучшить показатели трехлетнего общего выживания на 12–32%, безрецидивного выживания на 17–36% (в зависимости от метода), в сравнении традиционной радиотерапией. При этом не увеличивается частота и интенсивность местных лучевых реакций и, в отличие от самостоятельной радиотерапии, лучевые изменения легче поддаются купированию медикаментозными средствами, а их проявления заканчиваются раньше на 1–2 недели.

Установлено, что самым эффективным среди исследуемых методов радиомодификации оказался метод сенсибилизации опухоли малыми дозами ионизирующего излучения. Достаточно эффективными также являются методы локальной гипертермии и внутриопухолевого введения метронидазола.

Таким образом, доказано, что исследуемые методы радиомодификации повышают эффективность лучевого лечения больных раком слизистой оболочки ротовой полости, не влияя при этом на частоту и интенсивность местных лучевых реакций.

Наименьшая эффективность лечения и наибольшая травматичность, среди используемых методов, наблюдается при термохимиорадиомодификации. Поэтому, данный метод не рекомендуется для широкого внедрения в клиническую практику.

**Ключевые слова:** рак слизистой оболочки ротовой полости, лучевая терапия, радиомодификация, локальная гипертермия, внутриопухолевое введение метронидазола, термохимиорадиомодификация, радиосенсибилизация малыми дозами ионизирующего излучения.

## SUMMARY

M.V. Sokolovska. **Comparative study of different radiomodification regimes of oral cavity mucosa cancer radiotherapy.** – Manuscript.

The thesis for competition of a scientific degree of the candidate of Medical Sciences on a speciality 14.01.23 – radiodiagnostics and radiation therapy. Institute of Oncology AMS of Ukraine, Kiev, 2007.

The dissertation is devoted to improvement of methods and increase of efficiency of traditional radiation therapy (RT) sick by a oral cavity mucosa cancer by use of such methods of radioupdating as: local hyperthermia, intratumoral introduction of metronidazole, thermochemoradioupdating, a radiosensitization by a small dozes of an ionizing radiation depending on an arrangement and a stage of pathological process.

For the decision of tasks in view of research materials of inspection and treatment of 170 patients with oral cavity mucosa cancer in ІІ–ІІІ stages Т1–3N0–1М0 which have been processed and analyzed were treated in radiological branch of the Kiev city oncological hospital with 2003 for 2006 years.

It is proved, that use of such methods of radioupdating as: local hyperthermia, intratumoral introduction of metronidazole, thermochemoradioupdating, the radiosensitization small dozes of an ionizing radiation at beam treatment sick of a oral cavity mucosa cancer enables to improve both direct, and the remote results of treatment.

It has been shown, that application of radiomodifiers at radiation treatment sick of a oral cavity mucosa cancer allows to increase frequency of full regress of a tumour by 16–27 %, and also to improve parameters of a three-year general survival on 12–32 %, survival without recidives survivals on 17–36 % (depending on a method), in comparison by traditional radiotherapy. Thus, frequency and intensity of local beam reactions and, unlike independent radiotherapy does not increase, beam changes give in to knocking over by medicamentous means is easier, and their displays come to an end earlier for 1–2 weeks.

It has established, that the most effective among investigated methods of radioupdating has appeared a method of a sensitization of a tumour by a small dozes of an ionizing radiation. Effective enough methods local hyperthermia and intratumoral introduction of metronidazole also are.

Thus, it is proved, that investigated methods of radioupdating increase efficiency of beam treatment sick of oral cavity mucosa cancer, not influencing thus on frequency and intensity of local beam reactions.

The least efficiency of treatment and the greatest traumacity, among investigated methods of, is observed at thermochemoradioupdating.

**Key words:** oral cavity mucosa cancer, radiation therapy, radioupdating, local hyperthermia, intratumoral introduction of metronidazole, thermochemoradioupdating, a tumor sensitization by a small dozes of an ionizing radiation.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ВЧ - високо частотні коливання

Гр. - грей (одиниця поглиненої дози за Міжнародною системою
 одиниць)

ДПТ - дистанційна променева терапія

КМОЛ - Київська міська онкологічна лікарня

КПТ - контактна променева терапія

од. ЧДФ - одиниці фактору "час-доза-фракція"

ПТ - променева терапія

ППТ - поєднана променева терапія

РОД - разова осередкова доза

РСМД - радіосенсибілізація малими дозами

РСОРП - рак слизової оболонки ротової порожнини

СОД - сумарна осередкова доза

ТХРМ - термохіміорадіомодифікація

УЗД - ультразвукове дослідження

ХТ - хіміотерапія

Підписано до друку 16.10.07. Формат 60х84 1/16

Папір офісний. Друк різографія.

Умов. друк.арк.-0,8. Тираж 100 примірників. Зам.09/16.

Видавництво “КОРАЛ”, м. Київ,

вул.. Глубочицька, 17, тел.. (044) 205-58-57

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>