

Міністерство охорони здоров'я України
Харківська медична академія післядипломної освіти

ЖУКОВА ТЕТЯНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.22-006.04-085.28-085.849

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ МІСЦЕВОПОШИРЕНОГО
РАКУ ГОРТАНІ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ІНДУКЦІЙНОЇ
ХІМІО- ТА МУЛЬТИФРАКЦІЙНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

14.01.23 – променева діагностика та променева терапія

Автореферат
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків - 2016

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано у Вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Чорнобай Анатолій Валентинович**, Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, професор кафедри онкології та радіології з радіаційною медициною.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Сухіна Олена Миколаївна**, Державна установа «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», головний науковий співробітник відділення променевої терапії;

- доктор медичних наук, професор **Іванкова Валентина Степанівна**, Національний інститут рака МОЗ України, завідувач науково-дослідного відділення радіаційної онкології.

Захист дисертації відбудеться «31» березня 2016 р. об 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.609.01 при Харківській медичній академії післядипломної освіти МОЗ України (61176, м. Харків, вул. Корчагінців, 58).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України (61176, м. Харків, вул. Корчагінців, 58).

Автореферат розісланий «29» лютого 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, професор

О.П. Шармазанова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Рак гортані (РГ) та рак гортаноглотки (РГГ) у загальній структурі онкопатології посідає шосте місце. Загальне п'ятирічне виживання у світі, за даними літератури, не перевищує 50%. Загальне та безрецидивне виживання для пацієнтів із захворюваннями III-IV ст. становить відповідно 27 та 11 місяців [Hauswald H. et al., 2011].

В Україні захворюваність на РГ та РГГ становить 5,6 на 100 тис. населення, смертність при РГ та РГГ складає 3,2 на 100 тис. населення. Полтавська область ці показники перевищує і загальний показник захворюваності складає 6,0 на 100 тис. населення, загальний показник смертності – 3,6 на 100 тис. населення [Федоренко З.П., Гулак Л.О. та ін., 2015].

Відповідно до даних літератури, тяжкість захворювання у цих хворих зумовлена, перш за все, поширеністю процесу – III-IV стадії і діагностується майже у 70% [Кожанов Л.Г. и соавт., 2008; Ковтуненко О.В., 2009; Малец Е.Л., 2015; Чойнзонов Е.Л. та ін., 2009, 2014]. З числа вперше захворівших по Україні мали III стадію 47,7%, а IV – 11,7%, по Полтавській області III стадію мали 66,7%, а IV – 6,0%. До року, з моменту встановлення діагнозу, не дожило по Україні 27,1%, а по Полтавській області – 23,5%. Негативно впливає на ці показники і вкрай низьке виявлення на профоглядах, що по Україні складає 17,6%, а по Полтавській області – 9,5% [Федоренко З.П., Гулак Л.О. та ін., 2015].

Особливостями плоскоклітинного РГ (ПРГ) та плоскоклітинного РГГ (ПРГГ) є висока агресивність, швидке інфільтративне зростання, із залученням до процесу навколишніх органів і тканин, високий рівень регіонарного метастазування – 45-80%. Протягом року, з моменту встановлення діагнозу помирає майже 34% хворих, які не погодились на ларінгектомію. Основною причиною відмови хворих від хірургічного лікування є глибока інвалідизація, ізоляції від суспільства, обмеження спілкування з оточуючими [Алиєва С.Б. та ін. 2011; Виноградов В.В., 2014; Чойнзонов Е.Л. та ін., 2014]. Крім того, виконання хірургічного втручання на першому етапі не дозволяє оцінити радіочутливість пухлини, тобто оцінити можливість вилікувати хворого консервативним методом і не проводити інвалідизуючу операцію [Шарипов А.А., 2008; Виноградов В.В., 2014].

Низькі показники віддалених результатів при застосовуванні дистанційної гамма-терапії (ДГТ), як самостійного методу лікування, диктує необхідність пошуку шляхів і способів подолання радіорезистентності пухлини та захисту здорових тканин [Ростовцев М.В. и соавт., 2014]. З цією метою рекомендуються різні варіанти, у тому числі поєднання променевої терапії (ПТ) з хіміотерапією (ХТ), хоча відзначаються і часті ускладнення – до 57%. Дискутабельним залишається питання щодо послідовності проведення ПТ і ХТ, а також ефективності різних схем хіміотерапії [Курпешев О.К. и соавт. 2014; Чойнзонов Е.А., 2014]. Незважаючи на відзначені певні успіхи, результати досліджень суперечливі та свідчать про неоднозначність вирішення цього питання й необхідність більш глибокого його вивчення [Егамбердиев С.К., 2011;

Панкратов В.А., 2013; Танєєва А.Ш., 2014; Nguyen N.P. et al., 2010].

За даними різних джерел літератури, пацієнти з місцевопоширеним процесом (III-IV стадії) ПРГ та ПРГГ підлягають комбінованому та комплексному лікуванню із застосуванням індукційної ХТ, ПТ з або без хірургічного втручання [Пачес А.І., 2013; Hauswald H. et al., 2011; NCCN Practice Guidelines in Oncology Head and Neck Cancers, 2011]. Проте, обґрунтованих єдиних методів та підходів щодо діагностики та лікування пацієнтів, хворих на ПРГ та ПРГГ до теперішнього часу не існує [Горбань Н.А., 2013; Виноградов В.В., 2014].

Отже, дослідження, спрямовані на розробку нових і удосконалення існуючих методів терапії хворих на місцевопоширений ПРГ та ПРГГ, є актуальними, особливо, за умов відмови хворих від операції, а також у пацієнтів, які мають протипоказання до оперативного втручання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом ініціативної академічної науково-дослідної роботи ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»: «Вроджені та набуті морфофункціональні порушення зубо-щелепної системи, органів і тканин голови та ший: їх діагностика, хірургічне та консервативне лікування» (№ державної реєстрації 0111U006301), в якій здобувач була співвиконавцем.

Мета дослідження - підвищити ефективність лікування хворих на місцевопоширений ПРГ та ПРГГ шляхом застосування симультантної радіохіміотерапії з використанням мультифракціювання дози.

Для досягнення мети були сформовані наступні завдання:

1. Визначити безпосередні результати традиційної ДГТ при ПРГ та ПРГГ.
2. Розробити методику ХПТ та визначити безпосередню ефективність для пацієнтів, хворих на місцевопоширений ПРГ та ПРГГ.
3. Вивчити рівень експресії імуногістохімічних маркерів проліферації та апоптозу (p53, Vcl-2, Ki-67) у пацієнтів, хворих на ПРГ та ПРГГ.
4. Вивчити безпосередні результати запропонованої хіміопроменевої терапії у режимі мультифракціювання дози в залежності від імуногістохімічних особливостей пухлини.
5. Простежити віддалені результати хіміопроменевої терапії (ХПТ) в режимі мультифракціювання дози у хворих на місцевопоширений ПРГ та ПРГГ.

Об'єкт дослідження - місцевопоширений ПРГ та ПРГГ.

Предмет дослідження - хіміопроменева терапія ПРГ та ПРГГ, експресія імуногістохімічних маркерів p53, Vcl-2, Ki-67.

Методи дослідження: загальноклінічні та лабораторні методи, методи променевої діагностики, ендоскопічні (фіброфаринголарингоскопія), морфологічні (цитологічний, патогістологічний), імуногістохімічні та статистичні методи.

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі знайдено нове вирішення актуального питання радіології – підвищення ефективності лікування

хворих на місцевопоширений ПРГ та ПРГГ шляхом застосування симультантної радіохіміотерапії з використанням мультифракціювання дози.

Доповнено наукові дані щодо частоти та ступенів токсичних проявів радіохіміотерапії при використанні ДГТ у режимі класичного фракціювання та мультифракціювання дози.

Дістало подальшого розвитку питання щодо ефективності лікування в залежності від методики ДГТ та застосування ПХТ: використання симультантної ПХТ значно підвищує антибластомний ефект та виживаність хворих.

Уточнені та конкретизовані наукові дані стосовно експресії онкобілків *tp53*, *Vcl-2*, *Ki-67* при ПРГ та ПРГГ II-III ст. в залежності від ступеня диференціювання пухлини. Виявлено, що при низькодиференційованих пухлинах рівень *tp53*, *Ki-67* є найвищим, а рівень експресії *Vcl-2* не залежить від диференціювання.

Вперше встановлено ефективність різних методів лікування ПРГ і ПРГГ в залежності від рівня експресії *Ki-67*, *tp53* і *Vcl-2* та обґрунтовано використання цих маркерів в якості критеріїв вибору методу терапії.

Доведено, що найбільш ефективним методом при високих показниках *tp53* і *Ki-67* є симультантна радіохіміотерапія.

Практичне значення одержаних результатів роботи. Розроблено спосіб лікування місцевопоширеного ПРГ та ПРГГ, який впроваджено у клінічну практику і дозволяє підвищити ефективність лікування цієї категорії хворих (Пат. на к. м. № 95553 від 25.12.2014 р.).

Розроблені практичні рекомендації щодо вибору ефективного методу лікування хворих на ПРГ та ПРГГ на основі експресії онкобілків *Ki-67*, *tp53*, *Vcl-2*.

Результати дослідження впроваджені у навчальну роботу кафедри онкології та радіології ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України (м. Полтава), у практичну діяльність відділень пухлин голови та шиї, радіологічного, хіміотерапевтичного та променевої діагностики Полтавського обласного клінічного онкологічного диспансеру та Кременчуцького обласного онкологічного диспансеру (одержані відповідні акти впровадження).

Особистий внесок здобувача. Здобувачем самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз джерел літератури, обґрунтовано актуальність теми дослідження, визначено мету та завдання дослідження. Самостійно проводився набір клінічного матеріалу, аналіз та його вивчення, обробка й аналіз результатів досліджень, обґрунтування висновків та практичних рекомендацій. Автор безпосередньо брала участь в заборі біопсійного матеріалу та виконувала лікувальні маніпуляції, призначала, за потребою, додаткові методи обстеження, робила остаточний аналіз результатів. Здобувач самостійно проводила статистичну обробку одержаних даних, написання публікацій за темою дослідження і всі розділи дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука – 2006» (Полтава, 2006); Всеукраїнській науково-практичній

конференції «Медична наука – 2007» (Полтава, 2007); XI з'їзді онкологів України (Судак, 2006); Всеукраїнській науково-практичній конференції онкологів «Стандарти діагностики, лікування та реабілітації в онкології» (Полтава, 2008); IV з'їзді сімейних лікарів України (Полтава, 2015).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 12 наукових праць, з них 6 статей у наукових фахових виданнях, у т.ч. 4 – у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз даних, 1 патент України на корисну модель, 5 – у вигляді тез доповідей.

Обсяг і структура дисертації. Дисертацію викладено на 148 сторінках комп'ютерного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнень результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Список літератури містить 189 джерел літератури (93 – кирилицею та 96 – латиницею). Роботу ілюстровано 22 таблицями та 25 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Робота ґрунтується на аналізі результатів комплексного обстеження, лікування і подальшого спостереження 108 хворих на ПРГ та ПРГГ II-III стадій, які знаходились на лікуванні у відділенні радіології Полтавського обласного клінічного онкологічного диспансеру (ПОКОД) з 2008 року по 2014 рік.

Всі хворі сліпим методом були розподілені на дві групи, в залежності від схем лікування.

I групу (n=56) склали хворі, які отримали ДГТ, як самостійний метод. Крім того, хворі I групи були розподілені ще на 2 підгрупи. *1 підгрупа* – 31 хворий на ПРГ та ПРГГ II-III ст. (порівняння) – опромінення проводили за класичною методикою у статичному режимі, а саме: СВД 65-70 Гр (106-115,5 од. ЧДФ відповідно) на пухлину та регіонарні лімфатичні вузли за 35-37 фракцій РВД 2,6 Гр. На 1-му етапі лікування СВД становить 40 Гр, далі перерва на 2-3 тижні для згасання променевої реакції. Якщо після 1-го етапу регрес пухлини перевищує 40-50%, то лікування продовжували 2-м етапом опромінення до СВД 65-70 Гр (106-115,5 од. ЧДФ відповідно). В інших випадках вирішувалось питання про подальше хірургічне лікування. *2 підгрупа* – 25 хворих на ПРГ та ПРГГ II-III ст. (досліджувана) – опромінення у статичному режимі СВД 65-70 Гр (106-115,5 од. ЧДФ відповідно) на пухлину та регіонарні лімфатичні вузли за 35-37 фракцій у режимі мультифракціонування денної дози 2,6 Гр (1,3 Гр + 1,3 Гр) з перервою між фракціями 6 годин у режимі розщепленого курсу 2-ма етапами. На 1-му етапі лікування СВД становить 40 Гр, далі робили перерву на 2-3 тижні для згасання променевої реакції. Якщо після 1-го етапу регрес пухлини перевищує 40-50%, то лікування продовжували 2-м етапом опромінення до СВД 65-70 Гр (106-115,5 од. ЧДФ відповідно). В інших випадках вирішувалось питання про подальше хірургічне лікування.

II група (n = 52) - пацієнти, яким проводили ХПТ. Хворих цієї групи було також розподілено на 2 підгрупи. *1 підгрупа* – 27 хворих на ПРГ та ПРГГ II-III ст.

(досліджувана): 2 цикли ПХТ з інтервалом у 3 тижні у метрономному режимі: 5-ФУ по 1000 мг/м² в/в крап. з 1-4 день, цисплатин по 40 мг/м² в/в крап. у 1, 8, 15 день. Після 3-тижневої перерви проводили опромінення класичним фракціонуванням у статичному режимі 2-ма етапами, а саме: до СВД 65-70 Гр (106-115,5 од. ЧДФ відповідно) на пухлину РВД по 2,6 Гр 5 разів на тиждень. На 1-му етапі лікування СВД становить 40 Гр, далі роблять перерву на 3 тижні для згасання променевої реакції. Якщо після 1-го етапу регрес пухлини перевищував 40-50%, то лікування продовжували. В інших випадках вирішувалось питання про подальше хірургічне лікування. *2 підгрупа* – 25 хворих на ПРГ та ПРГГ II-III ст. (досліджувана), в яких проводили ПХТ у метрономному режимі: цисплатин, 5-ФУ (2-ма повторними циклами з інтервалом у 3 тижні, як і в *1 підгрупі*). За 3 тижні перерви проводили опромінення у статичному режимі з мультифракціонуванням денної дози у 2 етапи. На 1-му етапі ПТ проводили третій цикл ПХТ (аналогічно двом першим) паралельно з опроміненням з мультифракціонуванням денної дози 2,6 Гр (1,3 Гр + 1,3 Гр) з перервою між фракціями у 6 години до СВД 41-42 Гр 5 р/тижд. Після 3-тижневої перерви (згасання променевої реакції) та оцінки стану хворого проводили 2-й етап ДГТ у режимі мультифракціонування денної дози: СВД 32-33 Гр, разова доза 2,6 Гр (1,3 Гр + 1,3 Гр) з перервою між фракціями у 6 годин 5 р/тижд. Повну дозу отримано хворими за 2 етапи СВД 65-70 Гр (106-115,5 од. ЧДФ відповідно). Якщо після 1-го етапу регрес пухлини не відмічено, то вирішувалось питання про подальше хірургічне лікування.

У дослідження включено хворих віком від 40 до 75 років, середній вік пацієнтів становив 59,5 років.

У I групі вік від 40 до 49 років був у 13 пацієнтів (23,21%), у віці 50-59 років дане лікування отримало 16 осіб (28,57%). Найбільша кількість пацієнтів 23 (41,08%) припадає на осіб похилого віку (60-69) та найменша - на пацієнтів понад 70 років, що склало 4 (7,14%). Таким чином, 76,79% склали хворі похилого та старечого віку, в яких, як правило, мають місце супутні захворювання, через що проведення хірургічного втручання протипоказано.

У II групі 25 (48,08%) пацієнтів були віком від 60 до 75 років. У хворих віком 50-59 років цей вид лікування проводився у 16 (30,77%) випадках та у пацієнтів віком 40-49 років – у 11 (21,15%) випадках.

При аналізі досліджуваних груп за статтю виявлено, що чоловіків було 95 (87,96%), жінок – 13 (12,04%), у I та II групах відповідно чоловіків було 49 (87,50 %) і 46 (88,50 %), а жінок – 7 (12,50%) і 6 (11,54%). Таким чином, не відзначено відмінності за статтю та віком у групах порівняння.

Аналіз досліджуваних груп за стадією захворювання показав, що хворих з діагнозом ПРГ T₂NxM₀ (II ст.) було всього 39 (36,11%), з них 25 (44,65%) – у I групі та 14 (26,92%) – у II групі. З діагнозом ПРГ T₃NxM₀ (III ст.) було 28 (25,92%) хворих, де 11 (19,65%) і 17 (32,69%) у I та II групах відповідно. З T₃N₁M₀ (III ст.) було пацієнтів всього 11 (10,19%): у I групі – 3 (5,35%), у II – 8 (15,39%).

Хворих з діагнозом ПРГГ $T_2N_xM_0$ (II ст.) було всього 8 (7,40%): в I та II групах 6 (10,71%) і 2 (3,85%) відповідно. Зі стадією $T_3N_xM_0$ (III ст.) було всього 11 (10,19%) хворих, де в I групі – 7 (12,5%), а в II групі – 4 (7,69%). Із стадією $T_3N_1M_0$ (III ст.) всього було 11 (10,19%), з них I група склала 4 (7,14%), а II – 7 (13,46%).

З аналізу видно, що кількість пацієнтів з ПРГ та ПРГГ різнилась: 78 (72,22%) і 30 (27,78%) відповідно. Щодо розподілу за стадіями, то з II стадією хворих було 47 (43,52%), з III стадією – 61 (56,48%), що вірогідної різниці не склало.

За гістологічною будовою всі спостереження були наведені плоскоклітинними раками: зроговій – 46 (82,14%) хворих у I групі, II група – 35 (67,31%) хворих та без зроговіння 10 (17,86%) хворих – I група, 17 (32,69) – II група. Аналіз розподілу пацієнтів не виявив вірогідної розбіжності у групах.

Аналіз за видом диференціювання пухлини показав, що більше половини обстежуваного матеріалу складають високодиференційовані пухлини (G1) – 66 (61,11%): I група – 30 (53,57%), II група – 36 (69,23%); середньодиференційовані пухлини – 25 (23,15%): I група – 12 (21,43%), II група – 13 (25,0%); низькодиференційовані пухлини – 17 (15,74%): I група – 14 (25,0%), II група – 3 (5,77%). У групах вірогідної розбіжності не простежено.

При аналізі обстежуваних хворих залежно від локалізації пухлинного процесу виявлено, що найчастіше первинний рак локалізувався у грушоподібних синусах – 72 (66,67%) випадки, найменше вражалась задня стінка – 5 (4,63%), перехід раку на глотку відмічався у 20 (18,52%) випадках. Цифрові розбіжності не достовірні.

За формою росту ракова пухлина мала такі різновиди: екзофітну, ендофітну і змішану. Переважала змішана форма росту пухлини у 59 (54,63%) хворих: у I групі – 32 (57,14%), у II групі – 27 (51,93%). Наявність ендофітної форми росту відзначено у 31 (28,70%) хворого: I група – 14 (25,0), II група – 17 (32,69%). Екзофітну форму виявлено у 18 (16,67%) хворих (I група – 10 (17,86%), II група – 8 (15,38%) пацієнтів.

Тривалість захворювання до початку спеціального лікування у 16 хворих (14,81%) дорівнював 3 місяці (I група – 11 (19,64%), II група – 5 (9,62%), у 42 (38,89%) хворих до початку лікування пройшло від 3 до 6 місяців (I група – 22 (39,23%), II група – 20 (38,46%), у решти 50 (46,30%) хворих лікування розпочато після 6 місяців (I група – 23 (41,13%), II група – 27 (51,92%). Згідно з отриманими даними у 92 (85,19%) випадках спеціалізоване лікування розпочато пізніше за 3 місяці після появи клінічних симптомів ПРГ або ПРГГ. Вірогідної різниці за даним критерієм у досліджуваних групах не було.

Тривалість нагляду за пацієнтами стала 36 місяців.

Всім пацієнтам при первинному і контрольному обстеженнях проводилось СКТ органів голови та шиї на комп'ютерному томографі CT/E Dual Hispeed фірми GE (США) у звичайному режимі за стандартними методиками.

УЗД органів черевної порожнини, регіонарних лімфатичних колекторів шиї проводилось на апаратах Sonolan G-50 та DP-9900. Рентгенологічні дослідження

виконувались на базі Полтавського клінічного онкологічного диспансеру на апараті РУМ-20, РДК ВСМ.

Пряма фібрларингоскопія проводилась гастроскопом з відеосистемою «Fujinon EG – 201 fr».

Цитологічні дослідження виконувались на базі Полтавського клінічного онкологічного диспансеру. Патогістологічні дослідження виконувалися у відділенні онкоморфології Полтавського обласного патологоанатомічного бюро. Імуногістохімічні дослідження проводились у лабораторії генетики при відділі селекції та генетики Інституту свинарства і агропромислового виробництва Національної академії аграрних наук України.

Хворі опромінювались за допомогою апарату дистанційного гамма-опромінювання TERAGAM K-01.

Оцінка токсичних проявів ХТ терапії проводилась згідно з рекомендаціями ВООЗ та Міжнародного протиракового союзу для виявлення ступеня різних видів токсичності після кожного курсу поліхіміотерапії.

Клінічний ефект проведеного лікування оцінювався після згасання променевих реакцій (2-3 тижні) на підставі даних фізикальної, УЗД, КТ діагностики, прямої фібрларингоскопії, згідно з критеріями відповіді солідних пухлин (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – RECIST).

Віддаленими результатами вважали 3-річну загальну та безрецидивну виживаність, що оцінювалась на рівні диспансерного спостереження хворих, аналізі відомостей та статистиці онкодиспансерів і відділень.

Вивчалась виразність променевих реакцій у хворих, а також ознаки інтоксикації хіміопрепаратами при ХПТ. Оцінювались як ранні, так і пізні реакції за загальноприйнятою методикою при кожному із зазначених методів лікування з боку шкіри шії, слизової глотки, гортані і порожнини рота, а також крові: гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, ШОЕ.

У всіх випадках проводилось морфологічне дослідження біоптатів.

Імуногістохімічні дослідження проводили з використанням моноклональних антитіл (МКАТ) до онкобілків Ki-67, p53, Bcl-2 та цитокератину СК 34OE12 (МКАТ фірми ДАКО (Данія), Radyto-USE). Для візуалізації імуногістохімічної реакції застосовували систему детекції Ultra Vision Quanto Detection Systems HRP Polymer (Thermo scientific). В якості хромогену використовувався DAB (діамінобензидин). Для візуалізації структури гістологічних препаратів використовували дозобарвлення ядер клітин гематоксиліном за Маєром.

Комплекс морфологічних досліджень проводили на мікроскопі Primo Star (Carl Zeiss) з використанням програми AxioCam (ERC5S).

Статистичну обробку даних проводили на персональному комп'ютері із використанням програм «Microsoft Excel 2007» та «SPSS for Windows. Release 13.0».

Результати дослідження та їх обговорення. Однією з основних властивостей пухлин є проліферативна активність, яка може мати прогностичні якості для вибору тактики лікування та прогнозу розвитку хвороби.

Результати імуногістохімічних досліджень експресії онкобілків Ki-67, tp53 і Vcl-2 в пухлинах в залежності від ступеня диференціювання пухлини наведено у таблиці 1.

Аналізуючи одержані у табл. 1 дані, слід відзначити, що чим вищим є значення експресії Ki-67, тим вірогідно нижчим є ступінь диференціювання пухлини, чим вищою є експресія онкомаркеру tp53, тим нижчою є диференціація пухлини. Проте, експресія Vcl-2 серед середньодиференційованих раків відзначається більшою кількістю злоякісних пухлин у порівнянні з високодиференційованими, у той час як серед низькодиференційованих пухлин їх було навіть менше, ніж серед новоутворень помірного ступеня диференціювання, однак ці значення не вірогідні. Отже, вірогідної залежності експресії Vcl-2 від диференціювання пухлини не відмічено.

Таблиця 1

Експресія онкобілків Ki-67, tp53 і Vcl-2 при різних ступенях диференціювання пухлини

<i>Ступінь диференціювання пухлини</i>	<i>Експресія Ki-67 (%)</i>	<i>Експресія tp53 (%)</i>	<i>Експресія Vcl-2 (%)</i>
G1 (n=36)	38,75±0,48	55,75±4,53	18,00±1,73
G2 (n=13)	46,71±0,80	57,53±1,06	21,50±0,98
G3 (n=3)	60,79±1,02	60,43±2,20	19,82±0,59

Таким чином, високодиференційовані пухлини характеризуються самими низькими показниками експресії tp53 та Vcl-2 у порівнянні з середньо- та низькодиференційованими пухлинами, які мали мінімальну, у порівнянні з іншими варіантами, проліферативну активність. Проте, при низькодиференційованих пухлинах відмічається більш високий рівень експресії tp53 і Vcl-2, що відповідає більш високому рівню експресії Ki-67, як відображенню проліферативної активності. Середньодиференційовані пухлини за експресією tp53, Vcl-2 та Ki-67 займають проміжне значення. Слід підкреслити, що індекс проліферації більше відображає експресію tp53, ніж Vcl-2, рівень якого при всіх варіантах диференціювання достатньо не різнився, а чисельні розбіжності можуть бути пов'язані зі статистичною похибкою через різницю кількості спостережень G1, G2, G3.

Оцінка безпосереднього ефекту (за 3 тижні) наведено у табл. 2.

Аналізуючи наведені дані, слід відзначити, що безпосередній ефект від ДГТ у підгрупах не відрізнявся. Цей показник загалом залежить від стадії процесу (T). З'ясувалось, що при проведенні ДГТ, як самостійного методу, при стадії T₂ ефект від лікування був вищим, ніж при T₃, тобто не залежить від способу підведення дози взагалі. Так, повну регресію при T₂ виявлено у 4 (16,67%) випадках, а при T₃ – у 5 (15,63%); часткову регресію при T₂ – у 9 (37,50%), а при T₃ – у 5 (15,63%). Однак, щодо стабілізації процесу, то при T₂ цей показник був кращим – 10 (41,67%) випадків, проти T₃ – 5 (15,63%).

**Безпосередні результати відповіді пухлинного процесу пацієнтів I та II груп,
в залежності від схеми лікування**

Результат	I група (n=56)				II група (n=52)			
	1 підгрупа (n = 31) ДГТ – класичне фракціювання (порівняння)		2 підгрупа (n = 25) ДГТ – мульти- фракціювання (досліджувана)		1 підгрупа (n = 27) 2 курси ПХТ → ДГТ (досліджувана)		2 підгрупа (n = 25) 2 курси ПХТ → ПХТ+ДГТ (МФ) (досліджувана)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Повна регресія	6	19,35	3	12,0	6	22,22	12	48,0*
Часткова регресія	8	25,82	6	24,0	5	18,52	6	24,0
Стабілізація	6	19,35	9	36,0	8	29,63	4	16,0*
Прогресування	11	35,48	7	28,0	8	29,63	3	12,0*
Всього	31	100	25	100	27	100	25	100

Примітка: * - відмінність вірогідна ($p < 0,05$).

Результати прогресування взагалі відмінювались: при T_2 це був 1 (4,16%) випадок, а при T_3 – 17 (53,12%), що підтверджує значимість стадії для результату лікування.

Основним ефектом ДГТ, як самостійного методу лікування можна визнати повну регресію – 9 (16,07%) хворих, часткову регресію пухлини та стабілізацію ракового процесу, що відзначені у 14 (25,0%) та 15 (26,79%) хворих, відповідно. Проте, прогресування, що відмічене у 18 (32,14%) пацієнтів говорить про те, що самостійний курс ПТ, незалежно від способу підведення дози, недостатній для подолання ракового процесу.

Аналізуючи результати лікування різними методами відмічено, що в I групі повний регрес наявний лише у 9 (16,07%) пацієнтів, а у хворих II групи повний регрес був у 2 рази частіше – 18 (34,61%) хворих ($p < 0,05$). При порівнянні підгруп II групи повна регресія в 1 підгрупі склала 6 (22,22%) проти 12 (48,0%) – 2 підгрупи, що також має позитивну відмінність у 50% на користь запропонованого нами методу.

Аналіз прогресування захворювання показав, що у I групі цей показник склав 18 (32,14%) випадків проти 11 (21,15%) – II групи, що в 1,6 разів більш позитивно свідчить на користь тактики лікування, застосованої у II групі. При розгляді результатів 1 підгрупи та 2 підгрупи II групи цей показник склав 8 (29,63%) проти 3 (12,0%) відповідно, що стало відмінністю у 2,7 разів ($p < 0,05$).

Щодо часткової регресії та стабілізації між групами вірогідної різниці не було, але стабілізація у хворих II групи різнилась: 1 підгрупа – 8 (29,63%) пацієнтів та 2 підгрупа – 4 (16,0%) пацієнти відповідно.

Значущим показником при лікуванні, що включає променеві та хіміотерапевтичні методи, є променеві реакції та токсичні прояви терапії.

Ступінь реакції слизової оболонки гортані і гортаноглотки у пацієнтів *1* та *2 підгруп* I групи вірогідно різнились ($p < 0,05$). Реакції 2 ст. у *1 підгрупі* склали 12 (44,44%) випадків проти 20 (80,00%) – у *2 підгрупі*, але при розгляді реакцій 3 ступеня у *1 підгрупі* I групи виявлено у 15 (55,56%) пацієнтів, а серед пацієнтів *2 підгрупи* I групи – у 3 (10,34%) відповідно, що обумовлено методом мультифракціювання дози опромінення. Відсутність реакцій 4 ст. в обох групах говорить про можливість проведення даного лікування.

Порівнюючи ці результати з II групою, можна сказати, що при традиційному підході ДГТ вони були ненабагато гіршими (I група). Так, променевих реакцій 3 ст. з боку слизової оболонки у II групі було 13 (25,00%) випадків проти 18 (32,14%) – у I групі, що в 1,28 разів краще. Промених реакцій 2 ст. у II групі було 11 (21,15%) проти 32 (57,14%) – у I групі, що вірогідно в 2,7 разів краще. Проте, інша ситуація була з реакціями 1 ст. Так, у I групі таких реакцій з боку слизової оболонки виявлено 6 (10,71%) випадків проти 27 (51,92%) – у II групі, що у 4,84 разів указує на посилення променевих реакцій при поєднаному використанні ХПТ.

ХТ лікування у I групі не проводилось. При порівнянні виразності токсичної дії між підгрупами у II групі відзначено, що токсична дія була більше вираженою у *2 підгрупі* – 17 (68,0%) випадків проти 10 (37,03%) – у *1 підгрупі* у вигляді минущої нудоти та блювоти. Діарея, що не була запорукою зупинки лікування, спостерігалась в 1 (3,70%) хворого *1 підгрупи*, а у *2 підгрупі* – у 7 (28,0%) хворих.

Також проаналізовано деякі гемопоказники, що відображають особливості функційного стану основних систем життєзабезпечення. Так, при перших II курсах ХТ у II групі не було відмічено пригнічення з боку показників крові, тому їх не виносили в окремі уточнення. На момент госпіталізації хворого для ХПТ показники обох груп корелювали, та при повторному визначенні показників на 10 добу відмічено, що у пацієнтів з *1* та *2 підгруп* рівень еритроцитів, лейкоцитів, ШОЕ, рівень гемоглобіну, тромбоцитів став вірогідно різнитись з середньофізіологічною нормою. Так, лейкоцитів у хворих *1 підгрупи* в середньому нараховувалось $3,5 \pm 1,26$ проти $2,5 \pm 0,31$ – *2 підгрупи*, гемоглобін складав середньо $100,0 \pm 8,9$ проти $90,0 \pm 5,4$ *1* та *2 підгруп*, еритроцитів – $2,9 \pm 0,2$, проти $2,3 \pm 0,3$ відповідно.

При визначенні цих показників на 17 добу встановлено, що у пацієнтів з *1* та *2 підгруп* показники рівня еритроцитів та гемоглобіну, лейкоцитів достовірно різнились з середньофізіологічною нормою та з досліджуваною групою. Рівень лейкоцитів у хворих *1 підгрупи* був достовірно вищим за рівень лейкоцитів у хворих *2 підгрупи* ($3,0 \pm 0,26 \times 10^9/\text{л}$ та $2,0 \pm 0,31 \times 10^9$ відповідно), еритроцитів – $2,5 \pm 0,2$, проти $2,3 \pm 0,3$. Також не корелював і показник ШОЕ. Рівень ШОЕ у хворих *1 підгрупи* на 17 добу після ХПТ був вірогідно вищим – $15 \pm 1,2$ та $25 \pm 0,09$. Ці реакції не визивали зупинки та перерв у лікування і були кореговані медикаментозно.

Підводячи підсумки проведених досліджень, слід, перш за все, вказати на те, що результати лікування II групи пацієнтів, яким проводилось ХПТ, були

значно кращими, ніж результати після традиційної ДГТ. Так, повна регресія пухлини в I групі була у 19,35% та 12,00% випадків проти 22,20% та 48,00% у II групі, а прогресування у I групі – 35,48% та 28,00% проти 29,63% та 12,00% – у II групі. При цьому, відзначались рівнозначні токсичні реакції на терапію.

Віддалені результати лікування в цілому наведено у таблиці 3.

Аналізуючи результати показника виживаності, відзначено, що в *1 підгрупі* I групи вижило на 1-му році життя 17 (54,84%) хворих, проти 11 (44,00%) *2 підгрупі* I групи, при тому, що у II групі в обох підгрупах відзначено 100% виживаність. З цих хворих у *1 підгрупі* I групи виживаність без рецидиву на 1 році життя склала 11 (35,48%) випадків проти 8 (32,0%) – *2 підгрупі*. В той час, як серед хворих *1 підгрупі* II групи цей показник склав 17 (62,96%), проти 23 (92,00%) – *2 підгрупі* II групи, що вірогідно говорить на користь хіміопроменевого лікування.

Таблиця 3

Результати виживаності хворих I та II груп хворих на ПРГ та ПРГГ

Час спостереження (роки)	I група (n=56)				II група (n=52)			
	<i>1 підгрупа</i> (n = 31) ДГТ – класичне фракціонування (порівняння)		<i>2 підгрупа</i> (n = 25) ДГТ – мульти- фракціонування (досліджувана)		<i>1 підгрупа</i> (n = 27) 2 курси ПХТ → ДГТ (досліджувана)		<i>2 підгрупа</i> (n = 25) 2 курси ПХТ → ПХТ+ДГТ (МФ) (досліджувана)	
	виживаність без рецидиву	загальна виживаність	виживаність без рецидиву	загальна виживаність	виживаність без рецидиву	загальна виживаність	виживаність без рецидиву	загальна виживаність
	абс./(%)	абс./(%)	абс./(%)	абс./(%)	абс./(%)	абс./(%)	абс./(%)	абс./(%)
1 рік	11 (35,48)	17 (54,84)	8 (32,0)	11 (44,0)	17 (62,96) *	27 (100) *	22 (88,0) *	25 (100) *
2 роки	7 (22,58)	9 (29,03)	7 (28,0)	8 (32,0)	7 (25,93)	17 (62,96) *	13 (52,0) *	23 (92,0) *
3 роки	1 (3,23)	5 (16,13)	3 (12,0)	6 (24,0)	3 (11,11)	5 (18,52) *	9 (36,0) *	20 (80,0) *

Примітка. * - відмінність вірогідна у порівнянні з I групою (p< 0,05).

На 3-й рік спостереження у *1 підгрупі* I групи вижило 5 (16,13%) хворих, проти 6 (24,0%) – *2 підгрупі* відповідно. Безрецидивна виживаність серед цих хворих у *1 підгрупі* I групи склала 1 (3,23%) випадок проти 3 (12,0%) – у *2 підгрупі* I групи. Кращу картину відмічено при порівнянні результатів у II групі. Так, у *1 підгрупі* II групи 3-річна загальна виживаність склала 5 (18,52%) випадків проти 20 (80,0%) – *2 підгрупі*, що у 5 разів вище. При цьому, серед цих хворих у *2 підгрупі* II групи було 9 (36,0%) проти 3 (11,11%) без рецидиву *1 підгрупі*, що також у 2,25 разів краще і говорить на користь запропонованого методу лікування.

Нами було проаналізовані результати рецидивування у залежності від експресії імуногістохімічного маркера Ki-67 у хворих II групи.

Аналізуючи одержані дані, можна заключити, що на 1-й рік після лікування рецидив у *1 підгрупі* при експресії онкомаркера Ki-67 $56,8 \pm 2,6\%$ наступив у 10 (37,0%) пацієнтів, а у *2 підгрупі* – у 3 (12,0%) при експресії онкомаркера Ki-67 $59,0 \pm 8,5\%$, що у 3 рази вірогідно менше і говорить про ефективність лікування хворих у *2 підгрупі*.

Прогресування, пухлинного процесу у хворих *1 підгрупі* відмічено у 8 (29,63%) при експресії онкомаркера Ki-67 – $59,9 \pm 2,9\%$ проти 3 (12,0%) хворих *2 підгрупі* при експресії онкомаркера Ki-67 – $56,3 \pm 7,8\%$, тобто у 2,63 разів менше.

Повних відповідей на лікування у *1 підгрупі* було 6 (22,22%) при експресії онкомаркера Ki-67 – $54,3 \pm 3,2\%$ проти 12 (48,0%) – при експресії онкомаркера Ki-67 – $56,0 \pm 2,4\%$, тобто позитивний ефект від лікування у 2,16 разів більше.

Щодо виживаності, то на 1-й рік всі хворі в обох підгрупах були живими; на 2 рік у *1 підгрупі* померло 10 (37,04%) хворих при експресії онкомаркера Ki-67 – $55,8 \pm 2,5\%$ проти 2 (8,0%) – при експресії онкомаркера Ki-67 – $49,0 \pm 7,0\%$ (4,63 разів на користь методу лікування *2 підгрупі*). Виживаність на момент закінчення терміну спостереження (36 міс.) у *1 підгрупі* становила 12 (44,44) випадків при експресії онкомаркера Ki-67 – $58,3 \pm 2,1\%$ проти 20 (80,00%) – при експресії онкомаркера Ki-67 – $55,7 \pm 2,3\%$, що у 4,1 разів підтверджує ефективність проведеної терапії у *2 підгрупі*.

Аналізуючи результати експресії онкомаркера *tp53* у підгрупах, можна зазначити наступне.

Безрецидивну виживаність за весь термін спостереження у *1 підгрупі* мали 4 (14,81%) хворих з первинною експресією онкомаркера *tp53* – $54,8 \pm 4,4\%$. У *2 підгрупі* таких хворих нараховано 3 (12,0%) з первинною експресією $57,7 \pm 5,2\%$. Розвиток рецидиву на 1-му році спостереження у *1 підгрупі* мало 10 (37,04%) хворих з первинною експресією онкомаркера *tp53* – $61,2 \pm 2,5\%$, а у *2 підгрупі* – 3 (12,0%) з первинною експресією $60,0 \pm 7,5\%$.

Відповідь пухлинного процесу на лікування була наступною. Повних відповідей у *1 підгрупі* нараховано 6 (22,22%) випадків з експресією онкомаркера *tp53* – $56,7 \pm 3,3\%$ проти 12 (44,44%) – у *2 підгрупі* з експресією онкомаркера *tp53* – $55,7 \pm 1,8\%$; прогресування пухлинного процесу у *1 підгрупі* відмічено у 8 (29,63%) хворих з експресією онкомаркера *tp53* – $62,5 \pm 1,9\%$, у *2 підгрупі* прогресування пухлинного процесу відмічено у 3 (12,0%) хворих з експресією $60,0 \pm 7,5\%$.

Хворих, які на момент закінчення спостереження залишились живими, було у *1 підгрупі* 5 (18,52%) з експресією онкомаркера *tp53* – $53,5 \pm 2,9\%$ проти 20 (80,00%) хворих *2 підгрупі* з експресією онкомаркера *tp53* – $57,7 \pm 5,2\%$.

В ході дослідження простежено залежність динаміки онкопроцесу від експресії Vcl-2 у хворих II групи.

Так, у *1 підгрупі* в 1-й рік спостереження відмічено рецидивів у 10 (37,04%) хворих з експресією онкомаркера *Vcl-2* $19,0\%$ проти 3 (12,0%) хворих *2 підгрупі* з експресією онкомаркера *Vcl-2* $20,0\%$. На момент закінчення терміну спостереження без рецидиву був 1 (3,70%) хворий з рівнем експресії *Vcl-2* – $17,0\%$, а у *2 підгрупі* таких

хворих зареєстровано 3 (12,0%) з рівнем експресії Vcl-2 також 17,0%.

Аналізуючи відповідь пухлинного процесу на лікування відзначено, що повних відповідей у *1 підгрупі* було виявлено 6 (22,22%) випадків з рівнем експресії Vcl-2 23,0% проти 12 (48,0%) – з рівнем експресії Vcl-2 – 20,0%. Прогресування у *1 підгрупі* зареєстровано у 8 (29,63%) хворих з рівнем експресії Vcl-2 20,0% проти 3 (12,0%) – з рівнем експресії Vcl-2 – 23,0%.

Аналіз рівня виживаності показав, що на момент закінчення спостереження у *1 підгрупі* II групи живими залишилось 5 (18,52%) хворих з рівнем експресії Vcl-2 – 22,0% проти 19 (76,0%) хворих *2 підгрупи* з рівнем експресії Vcl-2 – 20,0%, що говорить на користь методу терапії, проведено у *2 підгрупі* у 4,1 разів.

Проведення ХПТ сприяє не тільки більш вираженій регресії пухлини у порівнянні з ДГТ традиційним підходом, а й збільшенню безрецидивної виживаності до 62,96% і 88,0% проти 35,48% і 32,0% на 1-му році після лікування, на 2-му році – 25,93 % і 52,0% проти 22,58% і 28,0% при променевої терапії і 11,11% і 36,0% у групі з ХПТ проти 3,23% і 12,0% у групі з ПТ.

Відповідно більш переконливий результат отримано при аналізі загального виживання хворих, які отримували ХПТ. Якщо після ДГТ традиційним способом загальна виживаність хворих у підгрупах склала на 1-му році 54,84% і 72,00%, то при ХПТ – 100%, а на 3-й рік у I групі загальна виживаність була 16,13% та 24,00%, у залежності від методики проведення ДГТ (традиційно або мультифракціюванням), то у II групі – 18,52% і 80,00% відповідно у підгрупах.

Таким чином, лікування хворих хіміопроменевими методами мало кращий протипухлинний ефект, що відбивається як у термінах рецидивування, так і тривалості життя.

З огляду на те, що результати лікування в обох підгрупах були як позитивні, так і негативні, аналіз асоційованих зв'язків між експресією Ki-67, mр53, Vcl-2 і результатом терапії показав, що на останній у певній мірі впливають біологічні властивості пухлини, що визначають можливість апоптозу і проліферативної активності клітини.

Порівняльний аналіз в обох групах показав, що, чим нижчим був індекс проліферації Ki-67, тим тривалішим є термін ремісії, прояву рецидивування і збільшення загальної виживаності, при тому, що значення Ki-67 при позитивній відповіді пухлини за RECIST, тобто повній ремісії, частковій ремісії і стабілізації, однакові при всіх і тільки прогресія визначається високими значеннями цього показника.

Аналогічний результат отримано при аналізі експресії mр53 щодо рецидивування і загального виживання, тобто чим меншим був рівень mр53, тим тривалішими є терміни безрецидивного періоду і виживання. Більшу залежність рівня mр53 і зменшення розмірів пухлини за RECIST відзначено в обох підгрупах. У *2 підгрупі* відзначається у 2 рази більша кількість повних ремісій при низьких значеннях mр53 і відповідно зменшення кількості прогресій.

Аналіз зв'язку рівня експресії Vcl-2 показав, що у *1 підгрупі* є асоціація з результатами лікування: чим вищим є рівень експресії, тим кращими є всі показники. На відміну від цього у *2 підгрупі* такої залежності не виявлено.

Таким чином, співставлення результатів лікування з деякими показниками онкомаркерів з урахуванням токсичних реакцій, дає підставу вважати, що при наявності високих показників Ki-67, $mp53$ і Vcl-2 кращою є симультантна методика лікування. Тому, ці показники можуть використовуватись як критерії вибору методу антибластомної терапії.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове вирішення наукового завдання радіології – підвищення ефективності лікування хворих на ПРГ та ПРГГ шляхом симультантної радіохіміотерапії з використанням мультифракціювання дози, використовуючи рівень експресії імуногістохімічних маркерів, як критерій вибору антибластомної терапії.

1. Проведення ДГТ у пацієнтів з ПРГ та ПРГГ II та III ст. сприяє повній та частковій регресії у 16,07% та 25,00% відповідно. Показники 1-2-3 річної безрецидивної виживаності склали відповідно 32,14% – 25,00% – 7,14%.

2. Використання ДГТ в режимі мультифракціювання дози не впливає на показники виживаності, але вірогідно знижує частоту реакцій на шкірі III ст. у 4 рази, на слизовій оболонці гортані та гортаноглотки – у 5 разів у порівнянні з традиційною ДГТ.

3. Застосування неoad'ювантної ПХТ→ДГТ (1 підгрупа II групи) не збільшує частоту повних та часткових регресій проти групи порівняння (I група), але сприяє збільшенню 1-річної безрецидивної виживаності у 1,8 разів. Симультантна радіохіміотерапія (II група 2 підгрупа) ПХТ→ХПТ сприяє збільшенню частоти повних регресій у 2 рази, 1-річної безрецидивної виживаності – у 2,75 разів та 2-річної виживаності – у 1,85 разів.

4. Установлено, що при ПРГ і ПРГГ відзначається високий рівень $mp53$ ($57,7 \pm 5,2\%$) при нормальному рівні Vcl-2 ($20,0 \pm 1,5\%$), що призводить до переважання проліферації пухлинних клітин і відбивається у високому показнику Ki-67 ($56,6 \pm 2,4\%$).

5. Встановлено асоціативний зв'язок між рівнем Ki-67, $mp53$, Vcl-2 і результатами лікування: чим вищим є рівень $mp53$ ($57,7 \pm 5,2\%$) і Ki-67 ($56,6 \pm 2,4\%$), тим меншим є термін до появи рецидиву та загальної виживаності при всіх видах лікування.

6. Найкращі результати лікування ПРГ і ПРГГ з високими показниками $mp53$ ($57,7 \pm 5,2\%$) і Ki-67 ($56,6 \pm 2,4\%$) отримані при використанні симультантної радіохіміотерапії: повна регресія – 48,0%, часткова регресія – 24,0%, стабілізація – 16,0%, рецидивування через 3 роки – 36,0%, загальна виживаність – 76,0%, тому високі показники $mp53$ і Ki-67 можуть використовуватись як критерії вибору методу терапії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для зниження ступеня променевої реакції рекомендовано проводити ДГТ у режимі мультифракціювання РВД 2,6 Гр (1,3 Гр + 1,3 Гр) з перервою між фракціями у 6 години до СВД в 65-70 Гр.

2. До протоколів лікування хворих на ПРГ та ПРГГ рекомендовано наступну схему лікування:

Індукційна ПХТ у метрономному режимі: цисплатин, 5-ФУ (двома повторними курсами з інтервалом у 3 тижні). За 3 тижні перерви розпочинають опромінення у статичному режимі мультифракційним способом підведення дози 2-ма етапами. На 1-му етапі ДГТ проводять 3-й курс ПХТ паралельно з опроміненням, витримують інтервал у 3 тижні, для згасання променевої реакції, і проводять 2-й етап ДГТ в режимі мультифракційного способу підведення дози.

1-й курс ПХТ: 5-ФУ по 1000 мг/м² в/в крап. з 1-4 день.

Цисплатин по 40 мг/м² в/в крап. 1, 8, 15 день.

2-й курс ПХТ: 5-ФУ по 1000 мг/м² в/в крап. з 1-4 день.

Цисплатин по 40 мг/м² в/в крап. 1, 8, 15 день.

Після перерви у 3 тижні проводять індукційну ПХТ у метрономному режимі (5-ФУ по 1000 мг/м² в/в крап. з 1-4 день. Цисплатин по 40 мг/м² в/в крап. 1, 8, 15 день та паралельно розпочинають 1-й етап опромінення з мультифракціюванням денної дози 2,6 Гр (1,3 Гр + 1,3 Гр) з перервою між фракціями у 6 години до СВД 41-42 Гр 5 р/тижд.

Після перерви у 3 тижні рекомендовано проводити 2-й етап ДГТ у режимі мультифракціювання денної дози: СВД 32-33 Гр, разова доза 2,6 Гр (1,3Гр + 1,3Гр) з перервою між фракціями у 6 години 5 р/тижд. Повну дозу хворі отримують за 2 етапи – 65-70 Гр.

3. Для вибору ефективного методу лікування хворих на ПРГ і ПРГГ рекомендовано визначати ступінь експресії Ki-67, p53, Vc1-2.

ПЕРЕЛІК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Жукова Т.О. Перспективі органозберігаючого лікування місцевопоширеного раку гортані / Т.О. Жукова, А.В. Чорнобай // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2006. – Т. 6, вип. 3 (15). – С. 165-170 *(Здобувачем самостійно проведено аналіз літератури, набрано матеріал для дослідження, узагальнені отримані результати, підготовлено статтю до друку).*

2. Жукова Т.О. Органозберігаюче лікування місцевопоширеного раку гортані та гортаноглотки / Т.О. Жукова, В.Ф. Почерняєва, Л.О. Лимар // Проблеми екології та медицини. – 2014. – Т. 18, № 5-6. – С. 59-65 *(Здобувачем самостійно проведено аналіз літератури, набрано матеріал для дослідження, узагальнені отримані результати, підготовлено статтю до друку).*

3. Жукова Т.О. Моніторинг лікування хворих на рак гортані та гортаноглотки / Т.О. Жукова // Сімейна медицина. – 2015. – № 1 (57). – С. 155-156.

4. Жукова Т.О. Прогнозування лікування раку гортані та гортаноглотки / Т.О. Жукова, В.П. Баштан // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2015. – Т. 15, вип. 1 (49). – С. 89-92. *(Здобувачем самостійно проведено аналіз літератури, набрано матеріал для дослідження, узагальнені отримані результати, підготовлено статтю до друку).*

друку).

5. Сулиз Т.О. Обґрунтування переваг опромінення в режимі мультифракції над традиційним за показниками якості життя / Т.О. Сулиз, Т.О. Жукова // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2015. – Т. 15, вип. 2 (50). – С. 89-93 (Здобувачем самостійно проведено аналіз літератури, набрано матеріал для дослідження, узагальнені отримані результати, підготовлено статтю до друку).

6. Жукова Т.О. Оптимізація лікування хворих на місцевопоширений плоскоклітинний рак гортані та гортаноглотки / Т.О. Жукова // Вісник невідкладної і відновної медицини. – 2015. – Т. 16, № 3-4. – С. 83-86.

7. Пат. № 95553 Україна, МПК А61N 5/00, А 61В17/00. Спосіб лікування місцево поширеного раку гортані та гортаноглотки / заявники Чернобай А.В., Жукова Т.О., Чернобай М.А, патентовласник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», З. № u2014 08076, заявл. 17.07.2014, опубл. 25.12.2014, Бюл. № 24. (здобувач самостійно провів набір, обстеження пацієнтів та аналіз отриманих результатів, узагальнення отриманих даних, підготував документи для оформлення патенту).

8. Результати лікування хворих на рак гортані в Полтавській області / Т.О. Жукова, А.В. Чернобай, В.Ф. Почерняєва, В.М. Лукашенко // XI з'їзд онкологів України, 29 травня – 02 червня 2006 р.: тези доп. – Судак, АР Крим, 2006. – С.48 (здобувачем проведено ретроспективне дослідження та статистичну обробку одержаних результатів, узагальнені отримані дані, підготовлено тези до друку).

9. Жукова Т.О. Оцінка якості хіміопроменевого лікування на рак гортані (коротке повідомлення) / Т.О. Жукова, Л.М. Васько // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2007. – Т. 7, вип. 4 (20). С. 226 (здобувачем проведено ретроспективне дослідження та статистичну обробку одержаних результатів, узагальнені отримані дані, підготовлено тези до друку).

10. Ретроспективний аналіз лікування хворих на рак гортані / Т.О. Жукова, А.В. Чернобай, Л.М. Васько, І.Є. Кривякова, І.В. Філіпас // Стандарти діагностики, лікування та реабілітації в онкології: Всеукраїнська наук.-практ. конф. онкологів, 25-26 червня 2008 р. – Полтава, 2008. – Проблеми екології та медицини. – 2008. – Т. 12, № 3-4. – С. 32-33 (здобувачем самостійно проведено набір пацієнтів, їх променеве обстеження, статистичну обробку результатів, підготовлено тези до друку).

11. Жукова Т.О. Можливості спірального комп'ютерного томографа в діагностиці та пануванні лікування хворих на місцевопоширений рак гортані та гортаноглотки / Т.О. Жукова, А.В. Чернобай // Актуальні питання радіаційної онкології в Україні: наук.-практ. конф. УТРО за участю міжнародних фахівців, 30 черв.-1 лип. 2014 р. – Х., 2014. – Український радіологічний журнал. – 2014. – Т. XXII, вип. 2. – С. 61-63 (Здобувачем самостійно проведено аналіз літератури, набрано матеріал для дослідження, узагальнені отримані результати, підготовлено тези до друку).

12. Жукова Т.О. Лечение больных раком гортани и гортаноглотки / Т.О. Жукова // IV з'їзд сімейних лікарів України, 2-3 квітня 2015 р.: тези доп. – Полтава, 2015. - С. 176-177.

АНОТАЦІЯ

Жукова Т.О. Ефективність комплексного лікування місцевопоширеного раку гортані при застосуванні індукційної хіміо- та мультифракційної променевої терапії. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.23 – променева діагностика та променева терапія. – Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, Харків, 2016.

Проаналізовано результати обстеження і лікування 108 хворих на плоскоклітинний рак гортані (ПРГ) та плоскоклітинний рак гортаноглотки (ПРГГ) II-III стадій, яких було розподілено сліпим методом на 2 групи залежно від схем лікування. I група (n=56) – хворі, які отримували дистанційну гамма-терапію (ДГТ), як самостійний метод: 1 підгрупа (n=31) – опромінення за класичною методикою у статичному режимі, 2 підгрупа (n=25) – опромінення у статичному режимі з мультифракціюванням денної дози. II група (n = 52) – пацієнти, яким проводили хіміопроменеву терапію (ХПТ): 1 підгрупа (n=27) – 2 цикли поліхіміотерапії (ПХТ) з інтервалом 3 тижні у метрономному режимі та через 3 тижні опромінення за класичною методикою у статичному режимі; 2 підгрупа (n=25) – 2 цикли ПХТ у метрономному режимі (як у 1 підгрупі) та через 3 тижні проводилось ДГТ одночасно з 3-м циклом ПХТ у статичному режимі з мультифракціюванням денної дози.

Уточнені наукові дані щодо експресії онкобілків *tp53*, *Vcl-2*, *Ki-67* при ПРГ та ПРГГ II-III ст. залежно від ступеня диференціювання пухлини. Виявлено, що при низькодиференційованих пухлинах рівень *tp53*, *Ki-67* є найвищим, а рівень експресії *Vcl-2* не залежить від диференціювання. Вперше встановлено ефективність різних методів лікування ПРГ і ПРГГ залежно від рівня експресії *Ki-67*, *tp53* і *Vcl-2* й обґрунтовано використання цих маркерів як критеріїв вибору методу терапії. Доведено, що найбільш ефективним методом при високих показниках *tp53* і *Ki-67* є симультантна радіохіміотерапія. Використання ДГТ у режимі мультифракціювання дози не впливає на показники виживаності, але вірогідно знижує частоту реакцій на шкірі III ст. у 4 рази, на слизовій оболонці гортані та гортаноглотки – у 5 разів у порівнянні з традиційною ДГТ. Застосування ПХТ→ДГТ (1 підгрупа II групи) не збільшує частоту повних та часткових регресій проти групи порівняння (I група), але сприяє збільшенню 1-річної безрецидивної виживаності у 1,8 разів. Симультантна радіохіміотерапія (II група 2 підгрупа) ПХТ→ХПТ сприяє збільшенню частоти повних регресій у 2 рази, 1-річної безрецидивної виживаності – у 2,75 разів та 2-річної виживаності – у 1,85 разів.

Ключові слова: плоскоклітинний рак гортані та гортаноглотки, експресія онкомаркерів *Ki-67*, *Vcl-2* та *tp53*, дистанційна гамма-терапія, хіміопроменеве лікування.

АННОТАЦИЯ

Жукова Т.А. Эффективность комплексного лечения местнораспространенного рака гортани при применении индукционной химио- и мультифракционной лучевой терапии. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.23 – лучевая диагностика и лучевая терапия. – Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, Харьков, 2016.

Проведен анализ результатов комплексного обследования и лечения 108 больных плоскоклеточным раком гортани (ПРГ) и плоскоклеточным раком гортаноглотки (ПРГГ) II-III стадий, которые были разделены слепым методом на 2 группы в зависимости от схем лечения. I группа (n=56) – больные, которые получали дистанционную гамма-терапию (ДГТ), как самостоятельный метод: 1 подгруппа (n=31) – облучение проводили по классической методике в статическом режиме, 2 подгруппа (n=25) – облучение проводили в статическом режиме с мультифракционированием дневной дозы. II группа (n=52) – пациенты, которым проводили химиолучевую терапию (ХЛТ): 1 подгруппа (n=27) – полихимиотерапия (ПХТ) в метрономном режиме облучения по классической методике в статическом режиме; 2 подгруппа (n=25) – ПХТ в метрономном режиме облучения в статическом режиме с мультифракционированием дневной дозы.

Доказано, что использование симультантной ПХТ значительно повышает антибластомный эффект и выживаемость больных. Уточнены и конкретизированы научные данные относительно экспрессии онкобелков *tp53*, *Vcl-2*, *Ki-67* при ПРГ и ПРГГ II-III ст. в зависимости от степени дифференцировки опухоли. Выявлено, что при низкодифференцированных опухолях уровень *tp53*, *Ki-67* является самым высоким, а уровень экспрессии *Vcl-2* не зависит от дифференцирования клеток опухоли.

Впервые установлена эффективность различных методов лечения ПРГ и ПРГГ в зависимости от уровня экспрессии *Ki-67*, *tp53* и *Vcl-2* и обосновано использование этих маркеров в качестве критериев выбора метода терапии. Доказано, что наиболее эффективным методом при высоких показателях *tp53* и *Ki-67* является симультантная радиохимиотерапия. Сопоставление результатов лечения по некоторым показателям этих онкомаркеров с учетом токсических реакций, дает основание считать, что при наличии высоких показателей *Ki-67*, *tp53* и *Vcl-2* лучший результат дает симультантная методика лечения. Поэтому, эти показатели могут использоваться как критерии выбора метода абластомной терапии.

Использование ДГТ в режиме мультифракционирования дозы не влияет на показатели выживаемости, но достоверно снижает частоту реакций на коже III ст. в 4 раза, на слизистой оболочке гортани и гортаноглотки – в 5 раз по сравнению с традиционной ДГТ.

Применение неoadьювантной ПХТ→ДГТ (1 подгруппа II группы) не увеличивает частоту полных и частичных регрессий против группы сравнения (I

группа), но способствует увеличению 1-летней безрецидивной выживаемости в 1,8 раз. Симультантная радиохимиотерапия (II группа 2 подгруппа) ПХТ→ХПТ способствует увеличению частоты полных регрессий в 2 раза, 1-летней безрецидивной выживаемости – в 2,75 раз и 2-летней выживаемости – в 1,85 раз.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак гортани и гортаноглотки, экспрессия онкомаркеров Ki-67, Bcl-2, mp53, дистанционная гамма-терапия, химиолучевое лечение.

ANNOTATION

Zhukova T.O. The effectiveness of complex treatment of locally spread larynx cancer while applying induction chemotherapy and multifractional radiotherapy. – The manuscript.

Thesis for a candidate's degree by specialist of Medical Science with specialization 14.01.23 - radiation diagnosis and radiotherapy. - Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkov, 2016.

We analyzed the results of the examination and treatment of 108 patients with squamous cell larynx cancer (SCLC) and squamous cell laryngopharynx cancer (SCLPC) in II-III stages, who were divided randomly into 2 groups according to treatment regimen: I group (n = 56) - patients who received remote gamma-therapy (RGT) as an independent method (1 subgroup (n = 31) - exposure by classical method in static mode, 2 subgroup (n = 25) - exposure in static mode with multifractioning of daily dose); The second group (n = 52) - patients who underwent chemo-radiotherapy (CRT) (1 subgroup (n = 27) - polichemotherapy (PCT) in metronomic mode and exposure by the classical method in static mode, 2 subgroup (n = 25) - PCT in metronomic mode and exposure in static mode with multifractioning of daily dose). Specified scientific data as for the expression cancer proteins mp53, Bcl-2, Ki-67 with the SCLC and SCLPC in II-III stages depending on the degree of differentiation of the tumor. It was found out that in low-differentiated tumors the level of mp53, Ki-67 is the highest, and the level of expression of Bcl-2 is independent of differentiation. For the first time we found out the effectiveness of different methods of treatment of SCLC and SCLPC depending on the level of expression of Ki-67, mp53, and Bcl-2 and justified the use of these markers as criteria for selecting methods of therapy. It is proved that the most effective method in case of high levels of mp53 and Ki-67 is simultaneous radio chemotherapy. Using RGT in the mode of multifractioning of dose does not affect the frequency of survival level, but probably makes the frequency of skin reactions in III stage 4 times as little, on the mucosa of the larynx and laryngopharynx - 5 times as little compared to traditional RGT. Application of PCT→ RGT (1 subgroup of II group) does not increase the frequency of complete regression and partial regression versus the comparison group (I group), but enables the increase in 1-year disease-free survival by 1.8 times. Simultaneous radio chemotherapy (II subgroup of group 2) PCT → CRT enables the increase in frequency of complete regression by 2 times, 1-year disease-free survival - by 2,75 times and 2-year survival rate - by 1,85 times.

Key words: squamous cell larynx cancer and laryngopharynx cancer, expression of tumor markers Ki-67, Bcl-2 and mp53, remote gamma therapy, chemo radiotherapy.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Гр	– Грей
ДГТ	– дистанційна гама-терапія
ПРГ	– плоскоклітинний рак гортані
ПРГГ	– плоскоклітинний рак гортаноглотки
ПТ	– променева терапія
ПХТ	– поліхіміотерапія
РВД	– разова вогнищева доза
РМД	– режим мультифракціювання дози
СВД	– сумарна вогнищева доза
ХПТ	– хіміопроменева терапія